

**DERIVES AMPHIPHILES DE CYCLODEXTRINES, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LEURS UTILISATIONS**

DESCRIPTION

5 DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés amphiphiles de cyclodextrines, plus précisément d' α -, β - et γ -cyclodextrines, ainsi qu'à leur procédé de préparation et à leurs utilisations.

10 Outre le fait qu'ils présentent des propriétés d'auto-organisation en milieu aqueux et d'incorporation dans des systèmes de tensioactifs organisés, ces dérivés amphiphiles font preuve d'une remarquable stabilité, ce qui rend leur fabrication,
15 leur conservation et leur manipulation particulièrement aisées.

Ils sont susceptibles d'être utilisés dans tous les domaines d'application des cyclodextrines.

Toutefois, leur capacité à s'incorporer
20 dans des systèmes organisés peut notamment être mise à profit dans le domaine pharmaceutique pour permettre le transport, en particulier par voie transmembranaire, dans un organisme vivant de principes actifs peu ou pas solubles dans l'eau, ou pour permettre la délivrance
25 sélective de médicaments au niveau d'organes ou de cellules cibles en vue d'optimiser leur action thérapeutique.

Elle peut également être utilisée dans le domaine de la protéomique, par exemple pour véhiculer
30 des molécules détergentes aptes à détruire les couches

lipidiques des membranes cellulaires sans altérer pour autant les protéines membranaires.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

- 5 Les cyclodextrines sont des oligo-saccharides cycliques non réducteurs, qui sont obtenus industriellement en dégradant l'amylose (c'est-à-dire la forme linéaire de l'amidon) par la cyclodextrine glucosyltransférase, enzyme d'origine bactérienne.
- 10 Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont les α -, β - et γ -cyclodextrines qui sont respectivement constituées de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques, liées entre elles par des liaisons glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$.
- 15 Les cyclodextrines ont une structure tridimensionnelle en forme de tronc de cône dont la paroi est formée par les unités D-glucopyranosiques, en conformation chaise 4C_1 ^{1,2} et délimite une cavité encore appelée "cage".
- 20 Les groupes hydroxyles secondaires des unités D-glucopyranosiques sont situés à la base de la paroi du tronc de cône, alors que les groupes hydroxyles primaires de ces unités sont situés au sommet de cette paroi. Il en résulte que la partie
- 25 extérieure des cyclodextrines est naturellement hydrophile tandis que leur partie intérieure, qui est tapissée d'atomes d'hydrogène et d'atomes d'oxygène interglucosidiques, est hydrophobe. Cette particularité permet d'inclure dans la cage des cyclodextrines des
- 30 molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau.

Le caractère biodégradable des cyclodextrines les prédispose à des applications importantes dans les domaines pharmaceutiques et agro-alimentaires où l'aptitude des cyclodextrines à servir
5 de molécule "hôte" permet de protéger des molécules fragiles, d'assurer leur libération contrôlée ou encore, dans le cas de molécules hydrophobes, leur solubilisation en milieu aqueux. Des spécialités pharmaceutiques utilisant des cyclodextrines sont
10 d'ailleurs déjà disponibles commercialement.

Au cours des quinze dernières années, de nombreuses recherches ont été réalisées dans le but d'augmenter le caractère amphiphile des cyclodextrines, par greffage d'un ou plusieurs groupes hydrophobes, et
15 de les rendre ainsi aptes à s'insérer, par leur partie hydrophobe, dans des systèmes lipidiques ou de s'auto-organiser en milieu aqueux sous forme de micelles, sans qu'elles perdent pour autant leur capacité de complexation vis-à-vis de molécules hydrophobes.

En particulier, l'équipe de chercheurs à laquelle appartiennent les Inventeurs a proposé, dans
20 FR-A-2 792 942 [1], des dérivés amphiphiles de l' α -, β - ou γ -cyclodextrine obtenus par greffage d'un dérivé stéroïde, via un bras espaceur, sur le carbone du
25 groupe hydroxyle primaire d'au moins une unité D-glucopyranosique de ces cyclodextrines. Cette équipe a pu obtenir, à partir de ces dérivés, des micelles parfaitement sphériques, comportant en moyenne 24 monomères et tapissées à la surface par les cages de
30 ces monomères. Elle a pu également montrer, par différentes techniques physico-chimiques (diffusion de

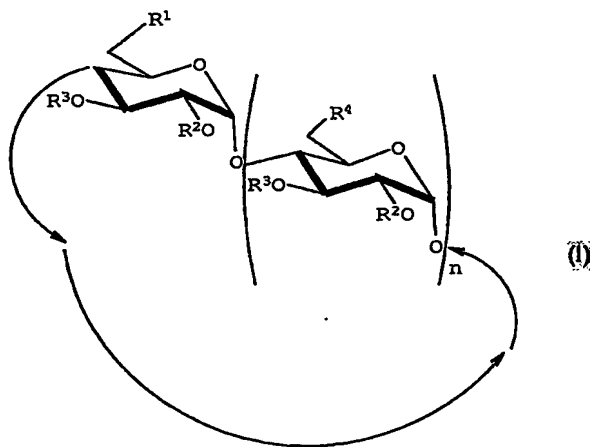
rayons X, calorimétrie différentielle, RMN ^{31}P , ...) une excellente incorporation de ces dérivés dans des matrices de phospholipides (Auzély-Velty et al., *Carbohydrate Research*, 1999, 318, 82-90 [2]).

5 Or, poursuivant leurs travaux sur les cyclodextrines, les Inventeurs ont constaté que le greffage, toujours par l'intermédiaire d'un bras espaceur, d'un acide aminé porteur d'un ou de deux groupes lipophiles, sur le groupe hydroxyle primaire
10 d'au moins une unité D-glucopyranosique d'une α -, β - ou γ -cyclodextrine, conduit à l'obtention de dérivés amphiphiles particulièrement intéressants dans la mesure où ils cumulent une très grande affinité vis-à-vis des systèmes organisés et une remarquable
15 stabilité.

C'est cette constatation qui est à la base de l'invention.

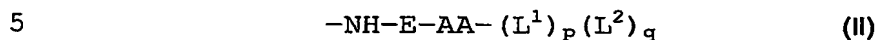
EXPOSÉ DE L'INVENTION

20 L'invention a donc pour objet des dérivés amphiphiles de cyclodextrines qui répondent à la formule (I) :



dans laquelle :

- R^1 répond à la formule (II) :



dans laquelle :

- E représente un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15
10 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes ;
- AA représente le reste d'un acide aminé ;
- L^1 et L^2 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, linéaire, ramifié et/ou
15 cyclique, saturé ou insaturé, comprenant de 6 à 24 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes ;
- p et q, identiques ou différents, sont des entiers égaux à 0 ou à 1, à condition toutefois
20 que l'un au moins de ces entiers soit différent de 0 ;
- R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe isopropyle, un groupe hydroxypropyle ou un groupe sulfobutyléther ;
- 25 - R^3 représente un atome d'hydrogène ou est identique à R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;
- tous les R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle, ou bien l'un ou plusieurs R^4 sont identiques à R^1 et
30 le ou les autres R^4 représentent soit un groupe

hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;

- n est un entier égal à 5, 6 ou 7.

Dans ce qui précède et ce qui suit, on entend par "hétéroatome", un atome choisi parmi l'azote, l'oxygène, le soufre et les halogènes (brome, iode, chlore et fluor).

Par ailleurs, on entend par "reste d'un acide aminé", le groupe d'atomes qui subsiste de cet acide aminé lorsque celui-ci est lié de façon covalente, d'une part, au bras espaceur E et, d'autre part, à l'un et/ou l'autre des groupes L^1 et L^2 .

Selon une première disposition préférée de l'invention, dans la formule (II), E, qui sert de bras espaceur, répond à la formule (III) : $-CO-X-G^1-$, dans laquelle X représente un groupe alkylène formant pont et comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, tandis que G^1 représente un groupe $-CO-$, $-NH-$ ou $-NR-$ dans lequel R est un groupe alkyle, avantageusement en C_1 à C_6 .

Dans la formule (III), X représente, de préférence, un groupe alkylène formant pont et comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et, mieux encore, 2 atomes de carbone.

L'acide aminé, dont le reste est symbolisé par AA dans la formule (II), est, de préférence, choisi parmi les vingt acides aminés qui entrent classiquement dans la constitution des protéines, à savoir l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'alanine, l'arginine, l'asparagine, la cystéine, la glutamine, la glycine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la

méthionine, la phénylalanine, la proline, la sérine, la thréonine, la tyrosine, le tryptophane et la valine.

En particulier, il est choisi parmi l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'isoleucine, la leucine et la phénylalanine, l'acide aspartique et l'acide glutamique étant particulièrement préférés.

Toutefois, cet acide aminé peut également être choisi parmi des acides aminés plus rares comme, par exemple, la β -alanine, l'acide γ -aminobutyrique, l'acide α -aminoadipique, l'hydroxyproline, l'hydroxylysine, la phénylsérine, l'acide α,ϵ -diaminopimélique et l'ornithine, tout acide aminé étant *a priori* susceptible de convenir puisqu'il comporte, par définition, deux groupes fonctionnels, l'un acide carboxylique, l'autre amine, autorisant sa liaison covalente, d'une part, au bras espaceur E, et, d'autre part, à au moins un groupe L^1 ou L^2 .

Le choix de l'acide aminé dépend notamment de la valeur que l'on souhaite donner à p et q dans la formule (II), dans la mesure où il doit comporter au moins trois groupes fonctionnels pour que p et q puissent être tous les deux égaux à 1 (c'est-à-dire, pour que les deux groupes L^1 et L^2 soient présents), alors qu'il suffit - et il est même souhaitable pour simplifier la préparation du dérivé de cyclodextrine - qu'il ne comporte que deux groupes fonctionnels lorsque l'un des entiers p et q est égal à 0.

Conformément à l'invention, on préfère que AA soit le reste d'un acide aminé appartenant à la série L. Toutefois, il est également possible que AA soit le reste d'un acide aminé de la série D.

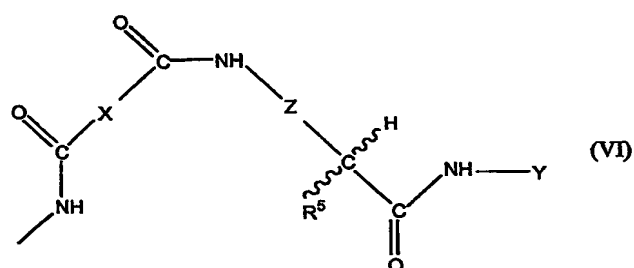
Selon une autre disposition préférée de l'invention, dans la formule (II), L^1 et/ou L^2 répondent à la formule (IV) : $-G^2-Y$ dans laquelle G^2 représente un groupe $-CO-$, $-NH-$ ou $-NR-$ où R est un groupe alkyle, 5 avantageusement en C_1 à C_6 , tandis que Y représente une chaîne alkyle linéaire en C_8 à C_{18} ou un groupe cyclique ou polycyclique connu pour être lipophile comme un groupe stéroïde, par exemple dérivé du cholestérol, un groupe polyaromatique, par exemple dérivé de 10 naphthalène, du dansyle, de l'anthracène ou encore un groupe dérivé d'alcaloïdes.

Dans la formule (IV), Y représente, de préférence, une chaîne alkyle en C_{12} à C_{16} .

Parmi les dérivés de cyclodextrines selon 15 l'invention, on préfère ceux dans lesquels le bras espaceur E est lié par une liaison amide au reste AA , ce reste étant lui-même lié par une liaison amide au(x) groupe(s) L^1 et/ou L^2 , pour des raisons de facilité de préparation.

20 Dans ce cas, E répond, de préférence, à la formule : $-CO-X-CO-$ dans laquelle X a la même signification que précédemment, tandis que L^1 et/ou L^2 répondent, de préférence, à la formule: $-NH-Y$ dans laquelle Y a la même signification que précédemment.

25 Dans ce cas également, on préfère que R^1 réponde à la formule (VI) :



dans laquelle :

- X et Y ont la même signification que précédemment ;
5 tandis que

- Z représente :

- soit une liaison covalente, auquel cas R^5 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, la chaîne latérale d'un acide aminé ou un groupe de formule : $-(CH_2)_t-CO-NH-Y$ dans laquelle t vaut 1 ou 2 et Y a la même signification que précédemment,
- soit un groupe hydrocarboné formant pont, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O et N, auquel cas R^5 représente un groupe amine primaire ou un groupe de formule : $-NH-CO-Y$ dans laquelle Y a la même signification que précédemment.

20 En particulier, lorsque AA représente, dans la formule (II), le reste d'un acide aminé choisi parmi l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'isoleucine, la leucine et la phénylalanine, alors, dans la formule (VI) :

25 - Z représente une liaison covalente ;

- Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C₈ à C₁₈ et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆ ; tandis que
- R⁵ représente un groupe alkyle ramifié à 4 atomes de carbone, un groupe benzyle ou un groupe de formule :
5 -(CH₂)_t-CO-NH-Y, dans laquelle t est égal à 1 ou 2 et Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C₈ à C₁₈ et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆.

10 Lorsque AA représente, dans la formule (II), le reste d'un acide aminé choisi parmi l'acide aspartique et l'acide glutamique, alors, dans la formule (VI) :

- Z représente une liaison covalente ;
- Y représente, de préférence, une chaîne alkyle
15 linéaire en C₈ à C₁₈ et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆ ; tandis que
- R⁵ représente un groupe de formule : -(CH₂)_t-CO-NH-Y, dans laquelle t est égal à 1 ou 2 et Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C₈ à C₁₈
20 et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆.

25 Selon encore une autre disposition préférée de l'invention, les dérivés de cyclodextrine ne comportent qu'un seul substituant R¹ par molécule de dérivé. Toutefois, il est également possible qu'un ou plusieurs substituants R⁴, voire tous, soient identiques à R¹.

Les dérivés de cyclodextrine selon l'invention peuvent être des dérivés de l' α -, β - ou γ -cyclodextrine. De préférence, on utilise les dérivés

de la β -cyclodextrine, c'est-à-dire les dérivés de formule (I) dans laquelle n est égal à 6.

Conformément à l'invention, ces dérivés peuvent notamment être :

- 5 - diméthylés, auquel cas, dans la formule (I), les R^2 sont des groupes méthyles, les R^3 sont des atomes d'hydrogène, tandis que les R^4 sont des groupes méthoxy quand ils ne sont pas identiques à R^1 ,
- perméthylés, auquel cas, dans la formule (I), tous
10 les R^2 et R^3 sont des groupes méthyles, tandis que les R^4 représentent des groupes méthoxy quand ils ne sont pas identiques à R^1 ,
- 2-hydroxypropylés, auquel cas, dans la formule (I), tous les R^2 sont des groupes hydroxypropyles, les R^3
15 sont des atomes d'hydrogène, tandis que les R^4 sont des groupes hydroxyles quand ils ne sont pas identiques à R^1 ,
- sulfobutyléthers, auquel cas, dans la formule (I), les R^2 , R^3 et R^4 sont des groupes hydroxyles ou des
20 groupes sulfobutyléthers.

Parmi les dérivés de cyclodextrines selon l'invention, on préfère tout particulièrement :

- le N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide,
- 25 • le N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-glutamide,
- le N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl) cyclo-maltoheptaose)-L-aspartamide,

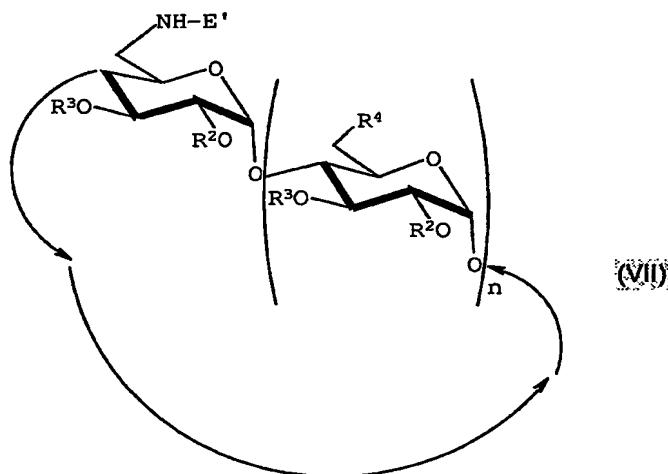
- le N', N'' -didodécyl- N_{α} -(6^I -amido-succinyl- 6^I -désoxy-
2 I -O-méthyl-hexakis(2 $^{II-VII}$, 6 $^{II-VII}$ -di-O-méthyl)cyclo-
maltoheptaose)-L-glutamide,
- le N', N'' -didodécyl- N_{α} -(6^I -amido-succinyl- 6^I -désoxy-
5 2 I , 3 I -di-O-méthyl-hexakis(2 $^{II-VII}$, 3 $^{II-VII}$, 6 $^{II-VII}$ -tri-O-
méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide,
- le N' -dodécyl- N'' -hexadécyl- N_{α} -(6^I -amidosuccinyl- 6^I -
désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide,
- le N', N'' -didodécyl- N_{α} -(6^I -amido-succinyl- 6^I -désoxy-
10 2 I , 3 I -di-O-méthyl-hexakis(2 $^{II-VII}$, 3 $^{II-VII}$, 6 $^{II-VII}$ -tri-O-
méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-glutamide,
- le N', N'' -dihexadécyl- N_{α} -(6^I -amidosuccinyl- 6^I -désoxy-
2 I , 3 I -di-O-méthyl-hexakis(2 $^{II-VII}$, 3 $^{II-VII}$, 6 $^{II-VII}$ -tri-O-
méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide, et
- 15 • le N' -dodécyl- N_{α} -(6^I -amidosuccinyl- 6^I -désoxy-2 I , 3 I -di-
O-méthyl-hexakis(2 $^{II-VII}$, 3 $^{II-VII}$, 6 $^{II-VII}$ -tri-O-
méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-leucinamide.

Les dérivés de cyclodextrines de formule
(I) peuvent être préparés par des procédés classiques
20 de couplage à partir des dérivés monoamines de
cyclodextrines correspondants.

En particulier, ils peuvent être préparés
par un procédé comprenant le couplage d'un dérivé
monoamine d'une α -, β - ou γ -cyclodextrine préalablement
25 greffé du bras espaceur, avec un acide aminé
préalablement greffé du ou des groupes L^1 et/ou L^2 .

Aussi, l'invention a-t-elle aussi pour
objet un procédé de préparation de dérivés de
cyclodextrines de formule (I) qui comprend une étape

dans laquelle on fait réagir un dérivé de cyclodextrine de formule (VII) :



5

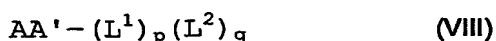
dans laquelle :

- E' représente un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone, un ou plusieurs hétéroatomes et un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol d'un acide aminé pour former une liaison covalente ;
- R² représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe isopropyle, un groupe hydroxypropyle ou un groupe sulfobutyléther ;
- R³ représente un atome d'hydrogène ou est identique à R² sauf quand R² est un groupe hydroxypropyle ;
- tous les R⁴ représentent soit un groupe hydroxyle, soit R² sauf quand R² est un groupe hydroxypropyle, ou bien l'un ou plusieurs R⁴ représentent un groupe -NH-E' et le ou les autres R⁴ représentent soit un

groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;

- n est un entier égal à 5, 6 ou 7 ;

5 avec un composé de formule (VIII) :



dans laquelle :

- 10 • AA' représente un acide aminé comportant un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol libre ;
- L^1 et L^2 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, linéaire, ramifié et/ou
- 15 cyclique, saturé ou insaturé, comprenant de 6 à 24 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes ;
- p et q, identiques ou différents, sont des entiers égaux à 0 ou à 1, à condition toutefois que l'un au
- 20 moins de ces entiers soit différent de 0.

Le groupe fonctionnel libre de E' peut notamment être un groupe acide carboxylique, un groupe dérivé d'acide carboxylique (halogénure d'acide, anhydride d'acide), un groupe amine primaire ou

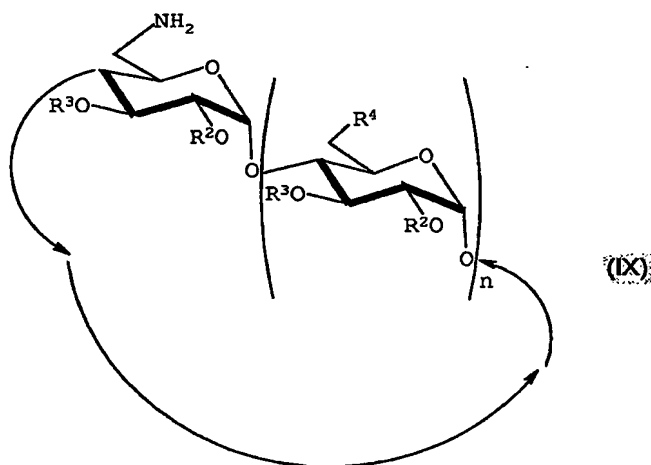
25 secondaire (-NHR où R est un groupe alkyle, avantageusement en C_1 à C_6), ou encore un groupe partant, selon la nature du groupe fonctionnel de l'acide aminé avec lequel il doit réagir.

Dans ce qui précède et ce qui suit, on

30 entend par "groupe partant", un groupe susceptible de se dissocier du composé qui le porte par attaque d'un

centre nucléophile. Des groupes partants sont, par exemple, les halogènes, les tosylates, les mésylates et autres sulfonates.

Pour la préparation du dérivé de cyclodextrine de formule (VII), le procédé selon l'invention prévoit de faire réagir un dérivé monoamine de cyclodextrine de formule (IX) :



10

dans laquelle :

- R^2 , R^3 et n ont la même signification que dans la formule (VII) ;
 - tous les R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle, ou bien l'un ou plusieurs R^4 représentent un groupe $-NH_2$ et le ou les autres R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;
- 20 avec un composé précurseur du groupe E' qui comporte un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec le groupe amine du dérivé de cyclodextrine de formule (IX), ce

composé précurseur devenant le groupe E' au cours de la réaction.

Le composé précurseur du groupe E' peut notamment être un groupe acide carboxylique, un groupe
5 dérivé d'acide carboxylique ou un groupe partant.

Le dérivé monoamine de cyclodextrine de formule (IX) peut, lui, être préparé en soumettant le dérivé monoazide de cyclodextrine correspondant à une réaction de Staudinger, à l'aide de triphosphine et
10 d'ammoniaque, comme décrit dans la référence [1].

Pour la préparation du composé de formule (VIII), le procédé selon l'invention prévoit les étapes suivantes :

- faire réagir un acide aminé, dont le
15 groupe fonctionnel prévu pour réagir avec le groupe fonctionnel libre du groupe E' du dérivé de cyclodextrine de formule (VII) a été préalablement protégé, avec un composé précurseur du groupe L¹ et/ou un composé précurseur du groupe L², ce ou ces composés
20 précurseurs comportant un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol d'un acide aminé pour former une liaison covalente, et devenant le ou les groupes L¹ et/ou L² au cours de la réaction ; puis
- 25 - déprotéger le groupe fonctionnel protégé de l'acide aminé.

Bien entendu, dans le cas où l'on souhaite ne greffer qu'un seul des deux groupes L¹ et L² sur l'acide aminé et où ce dernier comporte plus de deux
30 groupes fonctionnels, alors il convient de protéger tous les groupes qui ne sont pas prévus pour réagir

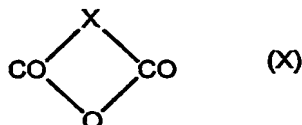
avec le composé précurseur du groupe L¹ ou L² avant de procéder à cette réaction.

Par ailleurs, dans le cas où l'on souhaite greffer sur l'acide aminé deux groupes L¹ et L² identiques, ce greffage est effectué en une seule étape en faisant réagir l'acide aminé avec un composé précurseur qui est le même pour les deux groupes, tandis que, dans le cas où l'on souhaite greffer sur l'acide aminé deux groupes L¹ et L² différents, ce greffage est réalisé en deux étapes successives : une première étape dans laquelle on fait réagir l'acide aminé avec l'un des composés précurseurs des groupes L¹ et L² après avoir protégé le groupe fonctionnel de l'acide aminé prévu pour réagir avec l'autre de ces composés, et une seconde étape dans laquelle, après déprotection dudit groupe fonctionnel, on fait réagir l'acide aminé avec l'autre desdits composés précurseurs.

Là également, le groupe fonctionnel libre des composés précurseurs des groupes L¹ et L² peut notamment être un groupe acide carboxylique, un groupe dérivé d'acide carboxylique, un groupe amine primaire ou secondaire ou un groupe partant, selon la nature du groupe fonctionnel de l'acide aminé avec lequel il doit réagir.

Lorsque l'on souhaite préparer l'un des dérivés de cyclodextrines préférés selon l'invention, c'est-à-dire un dérivé de formule (I) dans laquelle R¹ répond à la formule (VI) ci-avant, alors :

30 - le composé précurseur du groupe E' est, de préférence, un anhydride d'acide de formule (X) :



dans laquelle X a la même signification que
5 précédemment, que l'on fait réagir avec le dérivé
monoamine de cyclodextrine de formule (IX) en milieu
anhydre, par exemple dans du diméthylformamide anhydre,
et sous atmosphère inerte ;

- l'acide aminé, après protection du
10 groupe amine prévu pour réagir avec le groupe acide
carboxylique du dérivé de cyclodextrine de formule
(XI), par exemple par un groupe N-(9-
fluorénylméthoxycarboxyloxy) (Fmoc), est mis à réagir
avec :

- 15 • soit un seul composé précurseur de formule : $\text{NH}_2\text{-Y}$
dans laquelle a la même signification que
précédemment,
- soit deux composés précurseurs différents de
formule : $\text{NH}_2\text{-Y}$ dans laquelle Y a la même
20 signification que précédemment, la réaction étant
alors effectuée en deux étapes avec des opérations
intermédiaires de protection et de déprotection ;
- soit un composé précurseur de formule : $\text{NH}_2\text{-Y}$ et
un composé précurseur de formule -COOH-Y , dans
25 lesquelles Y a la même signification que
précédemment, cette réaction étant également
effectuée en deux étapes avec des opérations
intermédiaires de protection et de déprotection ;

- la réaction entre le dérivé de cyclodextrine (VII) et le composé de formule (VIII) est, de préférence, réalisée en présence d'agents de couplage peptidiques comme le *N,N'*-diisopropyl-carbodiimide (DIC) et l'hydroxybenzotriazole (HOBt) afin d'éviter que ne se produise une racémisation.

Les dérivés amphiphiles de cyclodextrines selon l'invention présentent de nombreux avantages dont notamment celui de présenter à la fois une très grande affinité vis-à-vis des systèmes de tensioactifs organisés et une remarquable stabilité, ce qui les rend très aisément manipulables. Ainsi, ces composés sont stables à l'état solide, plusieurs mois à température ambiante et à la lumière. Ils sont également stables plusieurs semaines en solution aqueuse ou organique, ce qui n'est pas le cas des dérivés lipidiques de type phospholipides qui ne sont stables qu'à -80°C. Ils sont, en outre, relativement simples à préparer, essentiellement en raison de ce que leur synthèse peut être réalisée par des procédés classiques de couplage peptidique.

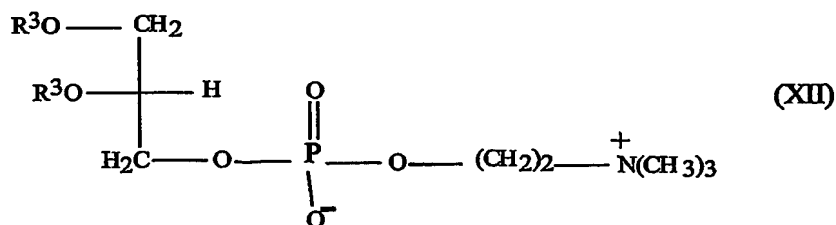
Leur affinité vis-à-vis des systèmes de tensioactifs organisés et, donc, leur capacité à s'incorporer dans de tels systèmes peuvent être mises à profit pour permettre le transport, en particulier par voie transmembranaire, de composés hydrophobes.

Aussi, l'invention a-t-elle également pour objet des complexes d'inclusion de dérivés de cyclodextrines de formule (I) avec des composés hydrophobes. Ces derniers peuvent être de différents types : ainsi, il peut notamment s'agir de principes

actifs médicamenteux (stéroïdes, neurotropes, antiviraux, batériostatiques, vitamines, ...), de molécules utiles en cosmétologie, de produits de contraste pour l'imagerie médicale, ou encore de
 5 composés utiles en protéomique comme, par exemple, des détergents aptes à détruire les couches lipidiques des membranes cellulaires sans affecter les protéines membranaires.

Ces complexes d'inclusion peuvent être
 10 préparés par des procédés classiques, par exemple en ajoutant à une solution ou une suspension d'un dérivé de cyclodextrine de formule (I), une solution du composé hydrophobe dans un solvant organique approprié, par exemple l'acétone.

L'invention a encore pour objet des
 15 systèmes de tensioactifs organisés comprenant un dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou un complexe d'inclusion de ce dérivé. Les tensioactifs susceptibles de former de tels systèmes organisés peuvent être de
 20 différents types. A titre d'exemple, on peut citer les phospholipides répondant à la formule générale ci-après :



25

dans laquelle R^3 représente $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_p - \text{CO}$, p étant un nombre entier de 6 à 18. Ces phospholipides sont

capables de former de petites vésicules unilamellaires. C'est le cas, en particulier, de la dimyristoyl-phosphatidylcholine qui répond à la formule ci-dessus avec $p = 12$.

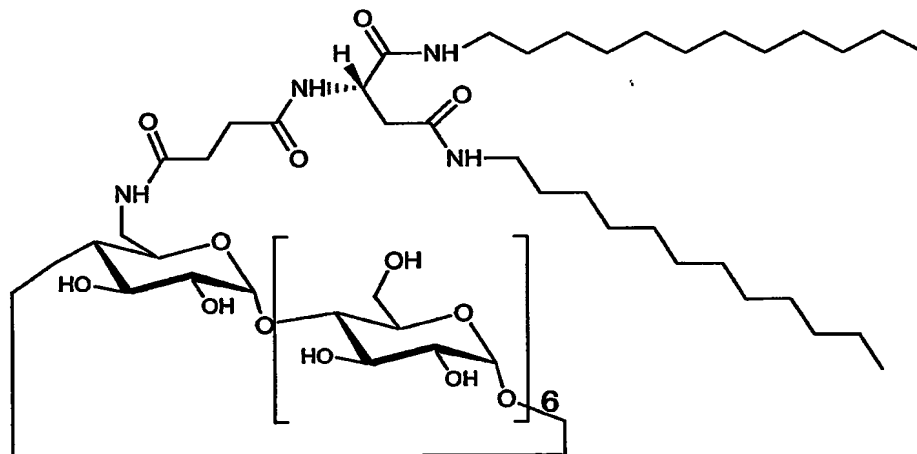
5 L'invention sera mieux comprise à la lumière du complément de description, qui se réfère à des exemples de réalisation de dérivés amphiphiles de cyclodextrines selon l'invention et qui est donné à titre illustratif et non, limitatif.

10

EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE RÉALISATION PARTICULIERS

Exemple 1 : *N',N''-didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide :*

15 On obtient le composé titre, ou composé 23, de formule :

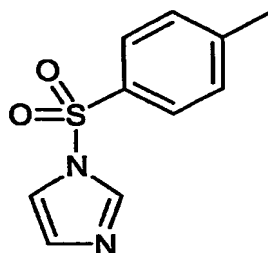


23

20 en couplant le 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose, ou composé 5, avec le *N',N''-didodécyl-L-aspartamide*, ou composé 21.

1.1. Préparation du composé 5 :

a) Préparation du tosylimidazone, ou composé 1, de formule :



1

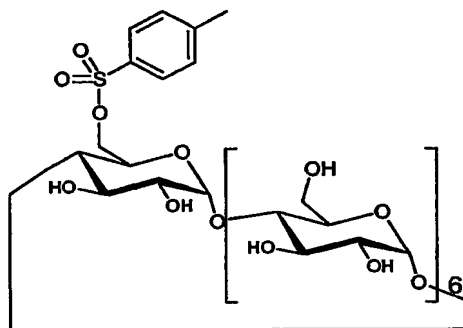
Dans un tricol de 1 litre équipé d'un thermomètre et sous atmosphère inerte, du chlorure de tosylo (80,27 g ; 0,421 mol ; 1 éq.) dissous dans 250 mL de dichlorométhane est ajouté pendant 4 heures à de l'imidazole (65,08 g ; 0,956 mol ; 2,27 éq.) dissous dans 250 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé agité toute la nuit à température ambiante puis filtré sur de la célite et lavé avec 500 mL d'un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (1/1). Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis le résidu solide est repris dans 50 mL d'acétate d'éthyle et précipité dans 500 mL de cyclohexane. Le précipité formé est filtré, séché et repris dans un minimum de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite. Enfin, le solide résiduel est recristallisé dans l'éther isopropylique. Après filtration et lavage à l'éther, le composé 1 est obtenu avec un rendement de 75%.

CCM : $R_f = 0,6$ éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 (v/v)

P.f. : 78°C

RMN ^1H CDCl_3 δ (ppm) : 8 (s, 1H, H_3) ; 7,82 (d, 2H, $\text{H}_{b/b'}$, $^3J_{a-b} = 8$ Hz) ; 7,34 (d, 2H, $\text{H}_{c/c'}$, $^3J_{b-a} = 8$ Hz) ; 7,28 (dd, 1H, $^3J = 1,6$ Hz, $^3J = 1,4$ Hz, H_2) ; 7,08 (m, 1H, H_3) ; 2,42 (s, 3H, H_e)

b) Préparation du 6^I-(O-p-tolylsulfonyl)-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose, ou composé 2, de formule :



2

Dans un erlenmeyer de 500 mL, 25 g (0,022 mol ; 1 éq.) de β -cyclodextrine (Roquette Frères SA) sont mis en suspension dans 200 ml d'eau distillée puis de la soude en pastilles (8,8 g) est ajoutée en une seule fraction. Le milieu réactionnel devient limpide. Le composé 1 (5 g ; 0,022 mol ; 1 éq.) est rapidement additionné au milieu réactionnel (le tosylimidazole reste en suspension). Au bout d'une heure, le pH est acidifié à pH 6 avec de l'HCl concentré. Le précipité blanc formé est filtré puis lavé à l'eau distillée chaude (2×100 mL) et à l'acétone (3×100 mL), puis recristallisé dans l'eau.

Après filtration et lavage à l'acétone, le composé **2** est obtenu avec un rendement de 21%.

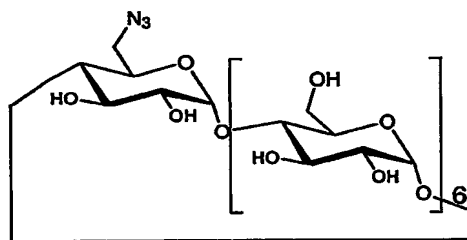
CCM : $R_f = 0,4$ éluant : NH_4OH 6%/EtOH/BuOH 5/5/4 (v/v/v)

P.f. : 180°C (point de décomposition entre 175°C et 210°C)

RMN ^1H DMSO- d_6 δ (ppm) : 7,75 (d, 2H, $\text{H}_{b/b'}$, $^3J_{a-b} = 9$ Hz) ; 7,4 (d, 2H, $\text{H}_{c/c'}$, $^3J_{b-a} = 9$ Hz) ; 5,8-5,5 (m, OH) ; 4,8 (m, 7H, $\text{H}_1\text{-CD}$) ; 4,5-4,3 (m, 2H, $\text{H}_6^{\text{I-CD}}/\text{H}_6^{\text{I-CD}}$) ;
 10 3,8-3,5 (m, 20H, $\text{H}_5\text{-CD}/\text{H}_6^{\text{II-VII-CD}}/\text{H}_6^{\text{II-VII-CD}}/\text{H}_3\text{-CD}$) ; 3,3 (m, 14H, $\text{H}_2\text{-CD}/\text{H}_4\text{-CD}$) ; 2,4 (s, 3H, CH_3)

ESI-MS +: m/z mesuré à 1290,2 pour $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculé à 1290,2 pour $\text{C}_{49}\text{H}_{77}\text{O}_{37}\text{S}$

15 c) Préparation du 6^I-azido-6^I-désoxy-cyclo-malto-heptaose, ou composé **3**, de formule :



3

Dans un ballon de 1 litre, le composé **2**
 20 (6,74 g ; 0,0052 mol ; 1 éq.) est mis en suspension dans
 550 mL d'eau sous agitation. Une solution aqueuse
 (12,5 mL ; 0,052 mol ; 10 éq.) d'azoture de lithium à
 20% (m/v) (Acros Organics) est ajoutée et le milieu
 réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures puis
 25 laissé à température ambiante pendant 4 jours. Après
 filtration des insolubles, la solution est concentrée à
 l'évaporateur rotatif jusqu'à obtenir un volume de

10 mL. Le résidu huileux est repris dans 190 mL d'éthanol puis laissé au réfrigérateur toute la nuit. Le mélange obtenu est porté à ébullition et filtré à chaud. Le solide est lavé à l'éthanol bouillant puis à l'acétone et séché sous vide. Après lyophilisation, le composé 3 est obtenu avec un rendement estimé de 60%.

CCM : $R_f = 0,3$ éluant : NH_4OH 6%/EtOH/BuOH 5/5/4 (v/v/v)

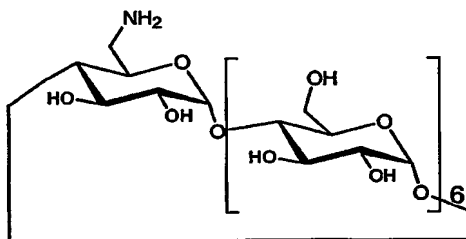
P.f. : 160°C (décomposition)

10 **RMN ^1H D_2O δ (ppm)** : 5,2-5,1 (m, 7H, $\text{H}_1\text{-CD}$) ; 4,1-3,8 (m, 30H, $\text{H}_3\text{-CD}/\text{H}_5\text{-CD}/\text{H}_6\text{-CD}/\text{H}_6'\text{-CD}$) ; 3,75-3,55 (m, 14H, $\text{H}_2\text{-CD}/\text{H}_4\text{-CD}$)

ESI-MS + : m/z mesuré à 1166,5 pour $[\text{M}+\text{Li}]^+$, calculé à 1166,4 pour $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{Li}$

15

d) Préparation du 6^I-amino-6^I-désoxy-cyclo-maltoheptaose, ou composé 4, de formule:



4

20 Dans un ballon de 2 litres, le composé 3 (12,53 g ; 0,0108 mol ; 1 éq.) est dissous dans 800 mL de DMF. Une solution de triphénylphosphine (11,38 g ; 0,043 mol ; 4 éq.) dissoute dans 40 mL de DMF est additionnée lentement. Après 3 heures sous agitation à

25 température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 410 mL d'ammoniaque à 20% sont ajoutés. le milieu réactionnel est agité toute la nuit

à température ambiante puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux est repris dans 600 mL d'eau, le précipité blanc formé est filtré et lavé à l'eau (2 x 80 mL). Le filtrat est ensuite concentré
5 sous vide et le résidu solide est repris dans un minimum d'eau puis amené à pH 4,5 (pH initial de 8,9), les insolubles sont filtrés et le filtrat est passé sur de la résine Lewatit® SP 1080 (Merck) en batch. Le composé 4 est décroché avec de l'ammoniaque à 6% puis
10 le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif et repris dans un minimum d'eau. Les insolubles sont filtrés et le filtrat est précipité dans l'acétone.

Après séchage sous vide toute la nuit, on récupère 7,25 g de brut dissous à nouveau dans l'eau.
15 Les insolubles sont filtrés sur papier filtre et le filtrat est amené à pH 4,5. La moitié est alors passée sur une colonne de résine Lewatit® SP 1080 et l'autre en batch.

Les différentes fractions sont évaporées à
20 sec puis reprises dans un minimum d'eau et enfin lyophilisées. Le composé 4 est obtenu avec un rendement global sur les 2 étapes de 45%.

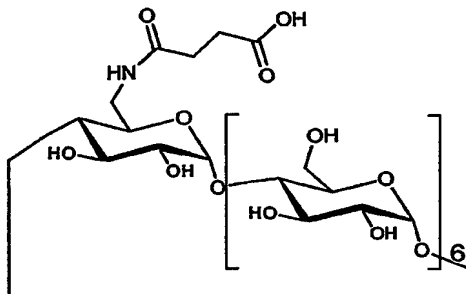
CCM : $R_f = 0,2$ éluant : NH_4OH 6%/EtOH/BuOH : 5/5/4
25 (v/v/v)

P.f. : 160°C (décomposition)

RMN ^1H D_2O δ (ppm) : 5,2-5,05 (m, 7H, $\text{H}_1\text{-CD}$) ; 4,1-3,75 (m, 28H, $\text{H}_3\text{-CD}/\text{H}_5\text{-CD}/\text{H}_6^{\text{II-VII}}\text{-CD}/\text{H}_6^{\text{II-VII}}\text{-CD}$) ; 3,75-3,5 (m, 14H, $\text{H}_2\text{-CD}/\text{H}_4\text{-CD}$) ; 3,25 (d, 1H, $\text{H}_6^{\text{I}}\text{-CD}$, $^3J_{6-5} = 10$ Hz) ;
30 3,05 (d, 1H, $\text{H}_6^{\text{I}}\text{-CD}$, $^3J_{6-5} = 10$ Hz)

ESI-MS + : m/z mesuré à 1134,5 $[M+H]^+$, calculé à 1134,4 pour $C_{42}H_{72}NO_{34}$

e) Préparation du 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-
 5 cyclomaltoheptaose, ou composé 5, de formule:



5

Dans un ballon de 100 mL propre et sec, le composé 4 (1 g ; 0,88 mmol ; 1 éq.) est dissous dans
 10 20 ml de DMF anhydre sous atmosphère inerte. L'anhydride succinique (0,135 g ; 1,34 mmol ; 1,5 éq.) dissous dans 6 mL de DMF anhydre est additionné. Le milieu réactionnel est laissé sous atmosphère inerte pendant
 18 heures à température ambiante. La réaction est
 15 stoppée avec 120 μ L d'eau puis la solution est précipitée dans 200 mL d'acétone. Le solide obtenu est filtré puis séché au dessiccateur. Le solide est repris dans un minimum d'eau, les insolubles sont filtrés et le filtrat lyophilisé. Le composé 5 est obtenu avec un
 20 rendement de 55%.

CCM : R_f = 0,6 éluant : DMF/BuOH/H₂O 1/2/1 (v/v/v)

P.f. : 160°C (décomposition)

RMN ¹H pyridine-d₅ δ (ppm) : 8,75 (s, 1H, NH-CD) ;
 25 7,9-7,6 (14OH) ; 5,8-5,55 (m, 7H, H₁-CD) ; 4,95-3,95

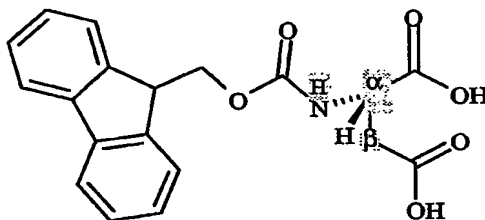
(m, $H_3-CD/H_6-CD/H_6'-CD/H_5-CD$ / H_4-CD/H_2-CD) ; 3 (m, 4H, H_b/H_c)

ESI-MS + : m/z mesuré à 1234,5 $[M+H]^+$, calculé à 1234,4 pour $C_{46}H_{76}NO_{37}$

5

1.2. Préparation du composé 21 :

a) Préparation de l'acide N_{α} -(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)-L-aspartique, ou composé 17, de formule :



10

17

Dans un ballon de 250 mL sec, 3,03 g (22,8 mmol ; 1,2 éq.) d'acide L-aspartique (Fluka) sont dissous dans 54 mL (68,8 mmol ; 3,6 éq.) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 13,5% (m/v). Le milieu est refroidi dans un bain de glace à 0°C, puis une solution de 6,41 g (19,0 mmol ; 1 éq.) de N -(9-fluorénylméthoxycarbonyloxy)succinimide (N-Fmoc) dissous dans 44 mL de DMF est additionnée sous forte agitation (un précipité se forme dans le milieu réactionnel).

L'agitation est maintenue pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange est alors dilué dans 665 mL d'eau, extrait à l'éther (1 x 80 mL) puis à l'acétate d'éthyle (2 x 60 mL). La phase aqueuse résultante est refroidie dans un bain de glace et acidifiée à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique

25

concentré (6 N). La phase aqueuse contenant le produit précipité (sous forme d'huile) est extraite à l'acétate d'éthyle (6 × 60 mL). La phase organique issue de l'extraction est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3 × 35 mL), puis à l'eau (2 × 35 mL), séchée sur du sulfate de sodium et concentrée à l'évaporateur rotatif (35°C) jusqu'à obtention d'un petit volume résiduel.

Le composé **17** est recristallisé par ajout d'éther de pétrole (environ 10 fois le volume résiduel) sous forte agitation. Après avoir laissé décanter pendant 2 heures à 4°C, le précipité est filtré puis séché pendant 24 heures à l'étuve à vide. On isole 6,22 g (17,5 mmol) du composé **17** sous forme d'une fine poudre blanche.

Formule brute : $C_{19}H_{17}NO_6$, $M = 355,35 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 92%

P.f. : 181°C

CCM : $R_f = 0,8$ éluant : AcOH 60%/BuOH 4/6 (v/v)

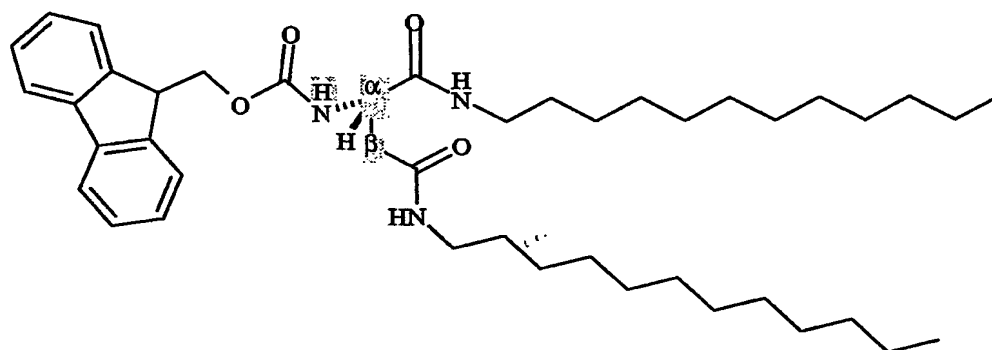
ESI-MS + : m/z mesuré à 378,1 $[M+Na]^+$, calculé à 378,1 pour $C_{19}H_{17}NO_6Na$

RMN 1H (dmso- d_6 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 12,60 (sl, 2H, COOH) ; 7,89 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,72 (d, 1H, $N_\alpha H$) ; 7,70 (d, 2H, H-1/H-1', $^3J_{1-2} = ^3J_{1'-2'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,42 (t, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,33 (t, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 4,34 (m, 1H, H- α) ; 4,29 (d, 2H, H-8) ; 4,22 (t, 1H, H-7) ; 2,73 (dd, 1H, H- β , $^3J_{\beta-\alpha} =$

5,5 Hz, $^3J_{\beta-\beta'} = 16,4$ Hz) ; 2,58 (dd, 1H, H- β' , $^3J_{\beta',-\alpha} = 8,3$ Hz, $^3J_{\beta-\beta'} = 16,4$ Hz)

RMN ^{13}C (dms o - d_6 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 172,8, 171,8
(C $_{\alpha}$ H-COOH, C $_{\beta}$ H $_2$ -COOH) ; 155,9 (C-9) ; 143,9 (C-5/C-5') ;
5 140,8 (C-6/C-6') ; 127,7 (C-3/C-3') ; 127,2 (C-2/C-2') ; 125,4 (C-1/C-1') ; 120,2 (C-4/C-4') ; 65,8
(C-8) ; 50,6 (C- α) ; 46,7 (C-7) ; 36,1 (C- β)

b) Préparation du N',N'' -didodécyl- N_{α} -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L-aspartamide, ou composé **19**, de formule :



19

15 Dans un ballon de 500 mL sec, 5,03 g (14,2 mmol ; 1 éq.) du composé **17** sont dissous dans 30 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. 6,6 mL (42,5 mmol ; 3 éq.) de N,N' -diisopropylcarbodiimide (DIC) puis 5,74 g (42,5 mmol ; 3 éq.)
20 d'hydroxybenzotriazole (HOBT), en solution dans 20 mL de DMF anhydre, sont successivement additionnés.

La réaction est maintenue pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère inerte à température ambiante. 7,91 g (42,7 mmol ; 3 éq.) de dodécylamine,

en solution dans 100 mL de chloroforme anhydre (fraîchement distillé sur P_2O_5), sont enfin ajoutés au milieu réactionnel et le tout est laissé pendant 24 heures, sous agitation et sous atmosphère inerte, à 5 température ambiante (un précipité abondant se forme rapidement). Le mélange est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif (40°C) et repris dans du DMF. Le solide pâteux est filtré et lavé, d'abord au DMF, puis à l'éther. Après une nuit de séchage à l'étuve à vide, 10 on isole 6,95 g (10,1 mmol) du composé **19** sous forme d'une fine poudre blanche.

Formule brute : $C_{43}H_{67}N_3O_4$, $M = 690,02 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 71%

15 **P.f.** : 174°C

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

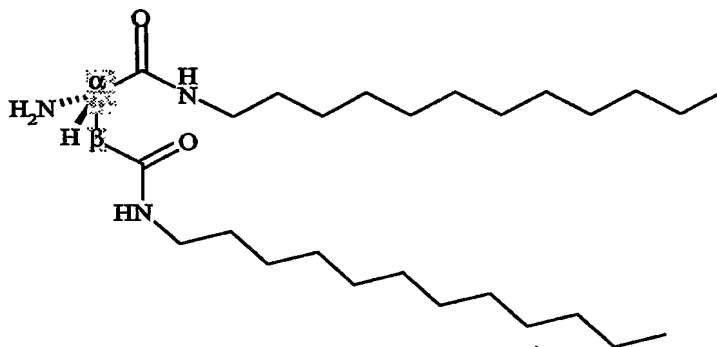
RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,78 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,61 (d, 2H, H-1/H-1', $^3J_{1-2} = ^3J_{1'-2'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,41 (tt, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,32 (tt, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,00 (t1, 1H, N'H) ; 6,55 (d, 1H, $N_\alpha H$) ; 5,85 (t1, 1H, N''H) ; 4,48 (m1, 1H, H- α) ; 4,42 (d, 2H, H-8, $^3J_{8-7} = 7,2 \text{ Hz}$) ; 4,23 (t, 1H, H-7, $^3J_{7-8} = 7,2 \text{ Hz}$) ; 3,23 (m, 4H, H-1 α /H-1 β) ; 2,87 (d, 1H, H- β , $^3J_{\beta-\beta'} = 14,8 \text{ Hz}$) ; 2,52 (dd, 1H, H- β' , $^3J_{\beta'-\alpha} = 6,8 \text{ Hz}$, $^3J_{\beta-\beta'} = 14,8 \text{ Hz}$) ; 1,49 (m, 4H, H-2 α /H-2 β) ; 1,25-1,32 (m, H-3 α à H-11 α /H-3 β à H-11 β) ; 0,89 (t, 6H, H-12 α /H-12 β)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125,77 MHz) δ (ppm) : 170,9, 170,3 (-CO-N'H, -CO-N''H) ; 156,1 (C-9) ; 143,6 (C-5/C-5') ; 141,2

(C-6/C-6') ; 127,6 (C-3/C-3') ; 127,0 (C-2/C-2') ;
 125,0 (C-1/C-1') ; 119,9 (C-4/C-4') ; 67,1 (C-8) ; 51,6
 (C- α) ; 47,0 (C-7) ; 39,6 (C-1 α /C-1 β) ; 37,9 (C- β) ;
 31,8 (C-10 α /C-10 β) ; 29,1-29,6 (C-2 α , C-4 α à C-9 α /C-2 β ,
 5 C-4 β à C-9 β) ; 26,8 (C-3 α /C-3 β) ; 22,6 (C-11 α /C-11 β) ;
 14,0 (C-12 α /C-12 β)

c) Préparation du N',N'' -didodécyl-L-aspartamide,
ou composé 21, de formule :

10



21

Dans un ballon de 100 mL, 2,09 g
 (3,03 mmol ; 1 éq.) du composé 19 sont mis en solution
 15 dans 40 mL d'une solution à 20% (v/v) de pipéridine
 dans le chloroforme. La solution est chauffée quelques
 minutes à 40°C. Le milieu réactionnel, d'abord
 hétérogène à cause de la faible solubilité du produit
 de départ dans le chloroforme, devient rapidement
 20 limpide. La solution est ensuite évaporée à sec, sous
 vide primaire (40°C), pour éliminer le maximum de
 pipéridine (bp 101-106°C). Le résidu solide est repris
 dans 10 mL de chloroforme pour être ensuite précipité
 dans 200 mL d'hexane sous agitation. Après avoir laissé

décanter pendant 2 heures à 4°C, le précipité est filtré puis séché. Une ultime étape de recristallisation dans le méthanol (dissolution dans un minimum de méthanol bouillant, filtration des insolubles à chaud et recristallisation à 4°C) permet d'isoler par filtration, et après une nuit de séchage à l'étuve à vide, 1,20 g (257 mmol) du composé **21** sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $C_{28}H_{57}N_3O_2$, $M = 467,78 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 85%

P.f. : 121°C

CCM : $R_f = 0,4$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 5^\circ$ (c 0,27, $CHCl_3$)

IR : 3311 cm^{-1} (large) $\nu(NH_2)$; 1630 cm^{-1} $\nu(C=O \text{ amides})$

ESI-MS + : m/z mesuré à 468,5 $[M+H]^+$, calculé à 468,5 pour $C_{28}H_{58}N_3O_2$; m/z mesuré à 490,5 $[M+Na]^+$, calculé à 490,4 pour $C_{28}H_{57}N_3O_2Na$.

RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,51 (t, 1H, $N'H$, $^3J_{N'H-1\alpha} = 5,7 \text{ Hz}$) ; 6,26 (t, 1H, $N''H$, $^3J_{N''H-1\beta} = 5,5 \text{ Hz}$) ; 3,65 (dd, 1H, H- α , $^3J_{\alpha-\beta} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\alpha-\beta'} = 7,1 \text{ Hz}$) ; 3,21 (m, 4H, H-1 α /H-1 β) ; 2,61 (dd, 1H, H- β , $^3J_{\beta-\alpha} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\beta-\beta'} = 14,4 \text{ Hz}$) ; 2,54 (dd, 1H, H- β' , $^3J_{\beta'-\alpha} = 7,1 \text{ Hz}$, $^3J_{\beta'-\beta} = 14,4 \text{ Hz}$) ; 1,48 (m, 4H, H-2 α /H-2 β) ; 1,25-1,32 (m, H-3 α à H-11 α /H-3 β à H-11 β) ; 0,88 (t, 6H, H-12 α /H-12 β)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125,77 MHz) δ (ppm) : 173,7 ($-CO-N'H$) ; 170,8 ($-CO-N''H$) ; 52,7 (C- α) ; 40,9 (C- β) ; 39,4, 39,2 (C-1 α , C-1 β) ; 31,8 (C-10 α /C-10 β) ; 29,1-29,6 (C-2 α ,

C-4 α à C-9 α /C-2 β , C-4 β à C-9 β) ; 26,8 (C-3 α /C-3 β) ;
22,6 (C-11 α /C-11 β) ; 14,0 (C-12 α /C-12 β)

1.3. Préparation du composé 23 :

5 Dans un ballon de 100 mL sec, 407,7 mg
(0,33 mmol ; 1 éq.) du composé 5, préalablement
lyophilisés, sont dissous dans 10 mL de DMF anhydre
sous agitation et sous atmosphère inerte. 205 μ L
(1,32 mmol ; 4 éq.) de DIC puis 179,3 mg (1,33 mmol ;
10 4 éq.) de HOBT, en solution dans 5 mL de DMF anhydre,
sont successivement additionnés. La réaction est
maintenue pendant 2 heures sous agitation et sous
atmosphère inerte à température ambiante.

185,3 mg (0,40 mmol ; 1,2 éq.) du composé
15 21, dissous dans 15 mL de chloroforme anhydre
(fraîchement distillé sur P₂O₅), sont ajoutés au milieu
réactionnel. Après 24 heures d'agitation à température
ambiante et sous atmosphère inerte, la réaction est
stoppée par ajout de 100 μ L d'eau. La solution est
20 concentrée à l'évaporateur rotatif (40°C) jusqu'à
obtenir un résidu huileux, qui est ensuite précipité
dans 100 mL d'acétone sous agitation. Le précipité est
récupéré par centrifugation (10 000 tours/min ;
15 min), lavé à l'acétone propre et séché une nuit sous
25 une hotte. 486,8 mg de produit brut sont ainsi isolés
et sont purifiés par CLHP à polarité de phase normale
(μ Porasil® ; A/B 20/80 (v/v) avec A : CH₃OH et
B : CHCl₃/CH₃OH/NH₃ 20% (80/19,5/0,5) (v/v/v) en
20 min). On isole 465,9 mg (0,28 mmol) du composé 23
30 sous forme d'une fine poudre blanche après
lyophilisation.

Formule brute : $C_{74}H_{130}N_4O_{38}$, $M = 1683,85 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 85%

P.f. : 160°C (déc.)

5 **CCM** : $R_f = 0,2$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6/3/0,5 (v/v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 83^\circ$ (c 0,26, DMF)

ESI-HRMS (haute résolution avec détection en mode positif) : m/z mesuré à 1683,8441 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculé à 1683,8441 pour $C_{74}H_{131}N_4O_{38}$ (déviatoin : 0 ppm) ; m/z
10 mesuré à 1705,8169 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 1705,8261 pour $C_{74}H_{130}N_4O_{38}\text{Na}$ (déviatoin : 5,4 ppm)

RMN ^1H (pyridine- d_5 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 9,14 (d, 1H, N_αH) ; 8,80 (t, 1H, NH_{CD}) ; 8,68 (t, 1H, $\text{N}''\text{H}$) ; 8,51 (t, 1H, $\text{N}'\text{H}$) ; 5,38 (m, 1H, H- α) ; 5,42-5,61 (m, 6H, H-1 $^{\text{II-VII}}$
15 $^{\text{VII}}_{\text{CD}}$) ; 5,43 (d, 1H, H-1 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 4,62-4,75 (m, H-3 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 4,62 (H-3 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 4,55-4,64 (m, H-6 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 4,31-4,52 (m, H-5 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$ /H-6' $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 4,42 (H-5 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 4,15-4,29 (m, H-4 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 4,19 (H-6 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 4,06 (H-6' $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,99-4,14
20 (m, H-2 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,91 (dd, 1H, H-2 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,81 (t, 1H, H-4 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,36, 3,31 (2m, 4H, H-1 α , H-1 β) ; 3,12 (d, 1H, H- β) ; 3,07 (d, 1H, H- β') ; 2,5-3,0 (m, 4H, H-b/H-c) ; 1,53, 1,46 (2m, 4H, H-2 α , H-2 β) ; 1,20, 1,18 (H-3 α , H-3 β) ; 1,13 (H-11 α /H-11 β) ; 1,05-1,25 (m, H-4 α à H-10 α /H-4 β à H-10 β) ; 0,75 (t, 6H, H-12 α /H-12 β)

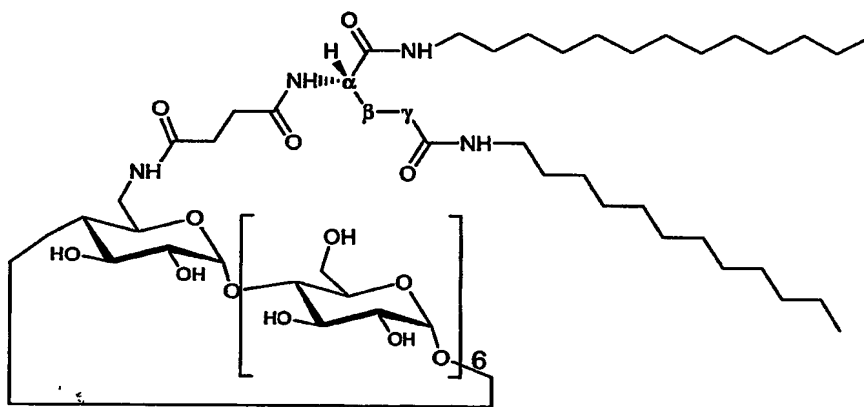
RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 173,6 (C-a) ; 173,4 (C-d) ; 172,3 (-CO-N' H) ; 171,5 (-CO-N'' H) ; 104,1-104,6 (C-1 $^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 85,8 (C-4 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 83,7-84,3 (C-4 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 74,1-75,4 (C-3 $^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$ /C-5 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$ /C-2 $^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 72,3 (C-5 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 62,6 (C-6 $^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 61,9-62,3 (C-6 $^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 52,0 (C- α) ; 40,3, 40,5 (C-1 α , C-1 β) ; 39,1
30 $^{\text{VII}}_{\text{CD}}$) ;

(C- β) ; 32,6 (C-10 α /C-10 β) ; 32,1, 32,4 (C-b, C-c) ;
 30,5 (C-2 α /C-2 β) ; 30,1 (C-4 α /C-4 β) ; 30,1-30,6
 (C-5 α à C-9 α /C-5 β à C-9 β) ; 27,8, 27,9 (C-3 α , C-3 β) ;
 23,4 (C-11 α /C-11 β) ; 14,8 (C-12 α /C-12 β)

5

Exemple 2 : Préparation du N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-glutamide :

On obtient le composé titre, ou composé **24**,
 de formule :



24

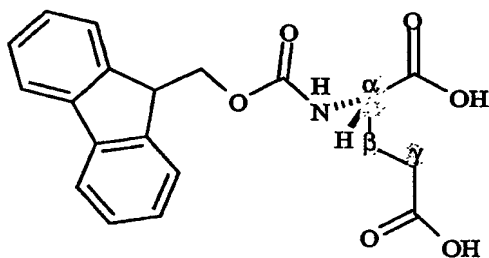
en couplant le composé **5** synthétisé dans l'exemple 1
 ci-avant, avec le N',N'' -didodécyl-L-glutamide, ou
 composé **22**.

15

2.1. Préparation du composé 22 :

a) Préparation de l'acide N_{α} -(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)-L-glutamique, ou composé 18, de formule :

5



18

On prépare le composé 18 en suivant le même protocole expérimental que celui décrit pour la préparation du composé 17 dans l'exemple 1 ci-avant, mais en utilisant :

- 3,40 g (23,1 mmol ; 1,2 éq.) d'acide L-glutamique (Fluka)
- 54,5 mL (69,3 mmol ; 3,6 éq.) de solution aqueuse de carbonate de sodium à 13,5% (m/v), et
- 6,50 g (19,3 mmol ; 1 éq.) de *N*-(fluorénylméthoxycarbonyloxy)succinimide.

On obtient ainsi 6,07 g (16,4 mmol) du composé 18.

20

Formule brute : $C_{20}H_{19}NO_6$, $M = 369,37 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 85%

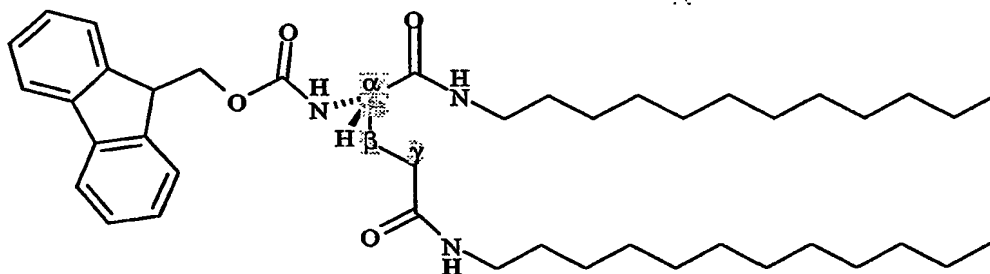
P.f. : 197°C

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : AcOH 60%/BuOH 4/6 (v/v)

ESI-MS + : m/z mesuré à 392,2 $[M+Na]^+$, calculé à 392,1 pour $C_{20}H_{19}NO_6Na$; m/z mesuré à 408,2 $[M+K]^+$, calculé à 408,1 pour $C_{20}H_{19}NO_6K$

RMN 1H (dms o - d_6 , 500,13 MHz) δ (ppm) 12,42 (sl, 2H, COOH) ; 7,89 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5$ Hz) ; 7,72 (d, 2H, H-1/H-1', $^3J_{1-2} = ^3J_{1'-2'} = 7,5$ Hz) ; 7,67 (d, 1H, $N_{\alpha}H$, $^3J_{N_{\alpha}H-H_{\alpha}} = 8,2$ Hz) ; 7,42 (t, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5$ Hz) ; 7,33 (t, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5$ Hz) ; 4,28 (d, 2H, H-8) ; 4,23 (t, 1H, H-7) ; 4,00 (ddd, 1H, H- α , $^3J_{\alpha-\beta} = 5,0$ Hz, $^3J_{\alpha-\beta'} = 1,6$ Hz, $^3J_{\alpha-N_{\alpha}H} = 8,2$ Hz) ; 2,32 (m, 1H, H γ) ; 1,99 (m, 1H, H- β) ; 1,79 (m, 1H, H- β')

b) Préparation du N',N'' -didodécyl- N_{α} -(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)-L-glutamide, ou composé 20, de formule :



20

On prépare le composé 20 en suivant le même protocole expérimental que celui décrit pour la préparation du composé 19 dans l'exemple 1 ci-avant, mais en utilisant :

- 5,89 g (16,0 mmol ; 1 éq.) du composé 18
- 7,4 mL (47,8 mmol ; 3 éq.) de DIC

- 6,47 g (47,9 mmol ; 3 éq.) de HOBt
- 8,87 g (47,9 mmol ; 3 éq.) de dodécylamine.

On obtient ainsi 9,29 g (13,2 mmol) du composé **20**.

5

Formule brute : $C_{44}H_{69}N_3O_4$, $M = 704,05 \text{ g.mol}^{-1}$

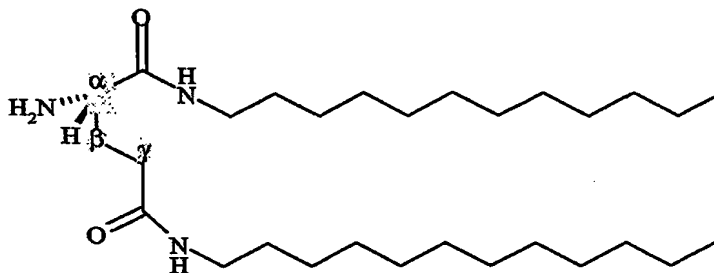
Rendement : 83%

P.f. : 165°C

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

- 10 **RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm)** : 7,77 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,61 (d, 2H, H-1/H-1', $^3J_{1-2} = ^3J_{1'-2'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,41 (t, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,32 (t, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 6,69 (t1, 1H, N'H) ;
- 15 6,24 (d1, 1H, N $_{\alpha}$ H, $^3J_{N_{\alpha}H-H_{\alpha}} = 6,8 \text{ Hz}$) ; 5,81 (t1, 1H, N''H) ; 4,37 (d, 2H, H-8, $^3J_{8-7} = 7,2 \text{ Hz}$) ; 4,22 (t, 1H, H-7, $^3J_{7-8} = 7,2 \text{ Hz}$) ; 4,17 (m, 1H, H- α) ; 3,26 (q, 4H, H-1 α /H-1 γ) ; 2,40 (m, 1H, H- γ) ; 2,31 (m, 1H, H- γ') ; 2,11 (m, 1H, H- β) ; 2,00 (m, 1H, H- β') ; 1,51
- 20 (m, 4H, H-2 α /H-2 γ) ; 1,23-1,33 (m, H-3 α à H-11 α /H-3 γ à H-11 γ) ; 0,89 (t, 6H, H-12 α /H-12 γ)

c) Préparation du N',N'' -didodécyl-L-glutamide,
ou composé 22, de formule :



5

22

On prépare le composé 22 en suivant le même
 protocole opératoire que celui décrit pour la
 préparation du composé 21 dans l'exemple 1 ci-avant,
 mais en utilisant 9,29 g (13,2 mmol ; 1 éq.) du composé
 20.

10

On obtient ainsi 5,01 g (10,4 mmol) du
 composé 22.

Formule brute : $C_{29}H_{59}N_3O_2$, $M = 481,81 \text{ g.mol}^{-1}$

15 **Rendement** : 79%

P.f. : 118°C

CCM : $R_f = 0,4$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 45^\circ$ (c 0,25, CHCl_3)

IR : 3324 cm^{-1} v(NH₂) ; 1633 cm^{-1} v(C=O amides)

20 **ESI-MS +** : m/z mesuré à 504,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 504,5
 pour $C_{29}H_{59}N_3O_2\text{Na}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,37 (t1, 1H,
 N'H) ; 6,27 (t1, 1H, N''H) ; 3,40 (t, 1H, H- α , $^3J_{\alpha-\beta} = 6,8$
 Hz) ; 3,21 (m, 4H, H-1 α /H-1 γ) ; 2,30 (m, 2H, H- γ) ; 1,93
 25 (m, 2H, H- β) ; 1,48 (m, 4H, H-2 α /H-2 γ) ; 1,22-1,33 (m,

H-3 α à H-11 α /H-3 γ à H-11 γ) ; 0,87 (t, 6H, H-12 α /H-12 γ ,
 $^3J_{11\alpha-12\alpha} = ^3J_{11\gamma-12\gamma} = 7,0$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 174,6 (-CO-N'H) ;
 172,5 (-CO-N''H) ; 54,1 (C- α) ; 39,5, 38,9 (C-1 α ,
 5 C-1 γ) ; 33,1 (C- γ) ; 31,8 (C-10 α /C-10 γ) ; 31,6 (C- β) ;
 29,1-29,6 (C-2 α , C-4 α à C-9 α /C-2 β , C-4 γ à C-9 γ) ; 26,8
 (C-3 α /C-3 γ) ; 22,5 (C-11 α /C-11 γ) ; 14,0 (C-12 α /C-12 γ)

2.2. Préparation du composé 24 :

10 Le couplage des composés 5 et 22 est
 réalisé en suivant le même protocole opératoire que
 celui décrit pour la préparation du composé 23 dans
 l'exemple 1 ci-avant, mais en utilisant :

- 1,04 g (0,84 mmol ; 1 éq.) du composé 5
- 15 - 525 μL (3,39 mmol ; 4 éq.) de DIC
- 456,5 mg (3,38 mmol ; 4 éq.) de HOBT
- 610,2 mg (1,27 mmol ; 1,5 éq.) du composé 22.

On obtient ainsi 1,10 g (0,65 mmol) du
 composé 24.

20

Formule brute : $\text{C}_{75}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{38}$, $M = 1697,88 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 77%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,2$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6/3/0,5 (v/v/v))

25 $[\alpha]_D^{20} + 69^\circ$ (c 0,27, DMF)

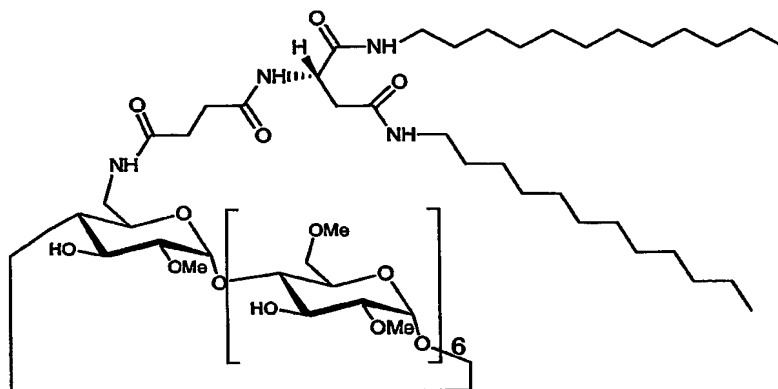
ES-HRMS (haute résolution avec détection en mode
 positif) : m/z mesuré à 1697,8624 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculé à
 1697,8598 pour $\text{C}_{75}\text{H}_{133}\text{N}_4\text{O}_{38}$ (déviaton : 1,6 ppm)

RMN ^1H (pyridine- d_5 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 9,17 (d, 1H,
 30 N α H) ; 8,82 (t, 1H, NH $_{\text{CD}}$) ; 8,56 (t, 1H, N''H) ; 8,37 (t,

1H, N'H) ; 4,94 (m, 1H, H- α) ; 5,56-5,60 (m), 5,55
 (d), 5,46 (d) (6H, H-1^{II-VII}_{CD}) ; 5,43 (d, 1H, H-1^I_{CD}) ;
 4,62-4,76 (m, H-3^{II-VII}_{CD}) ; 4,62 (H-3^I_{CD}) ; 4,56-4,64 (m,
 H-6^{II-VII}_{CD}) ; 4,28-4,53 (m, H-5^{II-VII}_{CD}/H-6'^{II-VII}_{CD}) ; 4,41
 5 (H-5^I_{CD}) ; 4,14-4,27 (m, H-4^{II-VII}_{CD}) ; 4,19 (H-6^I_{CD}) ; 4,06
 (H-6'^I_{CD}) ; 3,98-4,13 (m, H-2^{II-VII}_{CD}) ; 3,92 (dd, 1H,
 H-2^I_{CD}) ; 3,80 (t, 1H, H-4^I_{CD}) ; 3,35, 3,30 (m, 4H, H-1 α ,
 H-1 γ) ; 2,6-3,0 (m, H-b/H-c) ; 2,61 (m, H- γ /H- γ') ; 2,61
 (m, H- β) ; 2,34 (m, 1H, H- β') ; 1,50, 1,47 (m, 4H,
 10 H-2 α , H-2 γ) ; 1,18 (H-3 α /H-3 γ) ; 1,05-1,25 (m,
 H-4 α à H-11 α /H-4 γ à H-11 γ) ; 0,75 (t, 6H, H-12 α /H-12 γ)
RMN ¹³C (pyridine-d₅, 125,77 MHz) δ (ppm) : 173,7
 (C-a) ; 173,6 (C-d) ; 173,2 (-CO-N'H) ; 172,9 (-CO-
 N"H) ; 104,1-104,6 (C-1^{I-VII}_{CD}) ; 85,8 (C-4^I_{CD}) ; 83,8-
 15 84,2 (C-4^{II-VII}_{CD}) ; 74,1-75,4 (C-3^{I-VII}_{CD}/C-5^{II-VII}_{CD}/C-2<sup>I-
 VII</sup>_{CD}) ; 72,3 (C-5^I_{CD}) ; 62,7 (C-6^I_{CD}) ; 62,0-62,3 (C-6<sup>II-
 VII</sup>_{CD}) ; 41,6 (C- α) ; 40,3 (C-1 α /C-1 γ) ; 33,8 (C- γ) ;
 32,6 (C-10 α /C-10 γ) ; 32,1, 32,3 (C-b, C-c) ; 30,5
 (C-2 α /C-2 γ) ; 30,1 (C-4 α /C-4 γ) ; 30,1-30,7
 20 (C-5 α à C-9 α /C-5 γ à C-9 γ) ; 30,0 (C- β) ; 27,8, 27,9
 (C-3 α , C-3 γ) ; 23,4 (C-11 α /C-11 γ) ; 14,8 (C-12 α /C-12 γ)

Exemple 3 : Préparation du N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis (2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl) cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide :

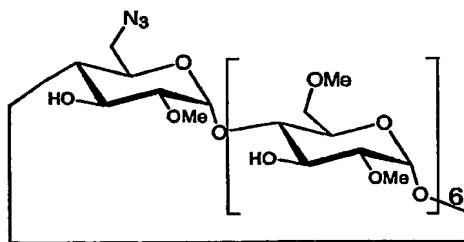
On obtient le composé titre, ou composé **25**,
5 de formule :

**25**

en couplant le 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-per(2,6-di-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **9**, avec le
10 composé **21** synthétisé dans l'exemple 1 ci-avant.

3.1. Préparation du composé 9 :

a) Préparation du 6^I-azido-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis (2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl) cyclomalto-
15 heptaose, ou composé **7**, de formule :

**7**

Dans un bicol de 250 mL sec, 4,45 g (3,84 mmol ; 1 éq.) du composé **3** synthétisé dans

l'exemple 1 ci-avant, préalablement séchés à l'étuve à vide, sont dissous dans 55,7 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. Après avoir placé le milieu réactionnel dans un bain à 8°C, 55,7 mL de DMSO anhydre sont introduits, puis 8,25 g (53,8 mmol ; 14 éq.) d'oxyde de baryum et 8,50 g (26,9 mmol ; 7 éq.) d'hydroxyde de baryum octahydraté sont successivement ajoutés. On additionne enfin 6 mL (63,0 mmol) de sulfate de méthyle, et le tout est maintenu pendant 72 heures à 8°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. A la suspension grisâtre obtenue, sont ensuite ajoutés lentement 27,5 mL d'ammoniaque (solution à 20% v/v). Le mélange est alors maintenu 3 heures sous agitation et à température ambiante. Après avoir laissé décanter la suspension pendant 2 heures à 4°C, le surnageant est isolé dans un ballon de 500 mL, concentré à l'évaporateur rotatif (50°C) jusqu'à obtenir un résidu huileux, puis repris dans 300 mL de dichlorométhane. Le solide résiduel de la décantation est repris avec du dichlorométhane (3 x 100 mL) puis filtré. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3 x 130 mL), puis à l'eau (3 x 130 mL), séchées sur sulfate de sodium et concentrées à l'évaporateur rotatif (40°C) jusqu'à l'obtention d'une huile résiduelle. Ce résidu est précipité dans 250 mL d'hexane sous agitation. Le précipité est filtré, lavé avec de l'hexane et séché à l'étuve à vide. On isole 3,59 g (2,67 mmol) d'une fine poudre blanche, correspondant au composé 7, et à de la per(2,6-di-O-méthyl)cyclomaltoheptaose (DIMEB), formée à partir de

la β -CD régénérée lors de la synthèse du composé **3**. Ce mélange sera purifié lors de l'étape suivante (préparation du composé **8**).

5 **Formule brute** : $C_{55}H_{95}N_3O_{34}$, $M = 1342,36 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 70%

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

P.f. : $160^\circ C$ (déc.)

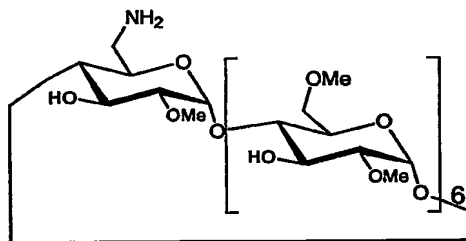
IR : 2101 cm^{-1} $\nu(N_3)$

10 **ESI-MS** + : m/z mesuré à 1364,5 $[M+Na]^+$, calculé à 1364,6 pour $C_{55}H_{95}N_3O_{34}Na$

RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) 5,25-5,32 (H-1_{CD}) ;
3,99-4,05 (H-3_{CD}) ; 3,88-3,98 (H-5_{CD}) ; 3,70-3,85
(H-6_{CD}/H-6'_{CD}) ; 3,60 (OCH_3 -6_{CD}) ; 3,53-3,68 (H-4_{CD}) ;

15 3,43 (OCH_3 -2_{CD}) ; 3,40-3,46 (H-2_{CD})

b) Préparation du 6^I-amino-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **8**, de formule :



8

20

Dans un ballon de 500 mL, 3,51 g (2,61 mmol ; 1 éq.) du composé **7** sont dissous dans 200 mL de DMF sous agitation. Une solution de 2,74 g (10,46 mmol ; 4 éq.) de triphénylphosphine (fraîchement recristallisée dans l'éthanol bouillant) dissous dans 10 mL de DMF est ajoutée. Après 2 heures sous agitation

25

à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C dans un bain de glace et 99 mL d'ammoniaque (solution à 20% v/v) sont lentement additionnés. La réaction est maintenue pendant 5 18 heures sous agitation à température ambiante. La solution est ensuite concentrée à l'évaporateur rotatif (40°C) et le résidu huileux est repris dans 150 mL d'eau. Le précipité blanc formé (mélange de triphénylphosphine et d'oxyde de triphénylphosphine) 10 est filtré et lavé (2 x 20 mL d'eau). Le filtrat est concentré sous vide à 40°C, puis repris dans un minimum d'eau et ajusté à pH = 4,5 par ajout de quelques gouttes d'HCl 1 N. Cette solution est passée sur une colonne de résine échangeuse d'ions ($V = 160 \text{ cm}^3$), 15 remplie de résine anionique Lewatit® SP 1080, préalablement régénérée par trois cycles de lavages successifs alternant ammoniaque 10%, eau, et HCl 0,1 M. Le composé 8 est fortement retenu sur la colonne, tandis que la DIMEB présente est éluée avec de l'eau 20 (5 volumes de colonne). Le composé 8 est à son tour élué avec une solution d'ammoniaque à 10% (3 volumes de colonne). L'éluat basique est évaporé à sec à l'évaporateur rotatif (40°C) ; le résidu est repris dans un minimum d'eau puis lyophilisé. On isole ainsi 25 1,68 g (1,28 mmol) du composé 8, sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : $\text{C}_{55}\text{H}_{97}\text{NO}_{34}$, $M = 1316,36 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement estimé : 75%

30 **P.f. :** 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,4$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (v/v)

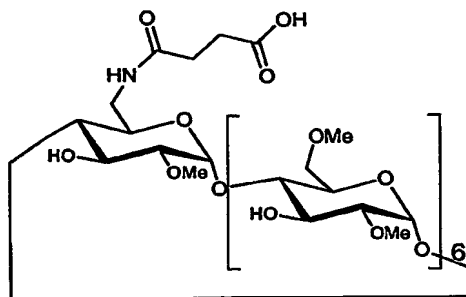
IR : absence de bande $\nu(\text{N}_3)$

ESI-MS + : m/z mesuré à 1316,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculé à 1316,6 pour $\text{C}_{55}\text{H}_{98}\text{NO}_{34}$

RMN ^1H (D_2O , 500,13 MHz) δ (ppm) 5,24-5,30 (7H, H-1^{I-VII}_{CD}) ; 3,92-3,98 (H-3^{I-VII}_{CD}) ; 3,80-3,90 (H-5^{II-VII}_{CD}) ; 3,72-3,80 (H-6^{II-VII}_{CD}, H-6'^{II-VII}_{CD}) ; 3,71 (H-5^I_{CD}) ; 3,61 (OCH₃-6_{CD}) ; 3,58-3,65 (H-4^{II-VII}_{CD}) ; 3,55 (H-4^I_{CD}) ; 3,43 (OCH₃-2_{CD}) ; 3,38-3,44 (H-2^{I-VII}_{CD}) ; 3,06 (dd, 1H, H-6^I_{CD}) ; 2,92 (dd, 1H, H-6'^I_{CD})

RMN ^{13}C (D_2O , 125,77 MHz) δ (ppm) 99,3-99,9 (C-1^{I-VII}_{CD}) ; 81,5-82,2 (C-4^{I-VII}_{CD}/C-2^{I-VII}_{CD}) ; 72,4-72,7 (C-3^{I-VII}_{CD}) ; 70,4-72,7 (C-5^{I-VII}_{CD}/C-6^{II-VII}_{CD}) ; 59,6-59,8 (OCH₃-6_{CD}) ; 58,8-59,0 (OCH₃-2_{CD}) ; 41,5 (C-6^I_{CD})

c) Préparation du 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé 9, de formule :



9

Dans un ballon de 100 mL, 1,093 g (0,83 mmol ; 1,1 éq.) du composé 8, préalablement lyophilisés, sont dissous dans 20 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. 75,7 mg (0,76 mmol ; 1 éq.) d'anhydride succinique en solution dans 5 mL de DMF anhydre sont alors additionnés. Le

milieu réactionnel est maintenu, sous agitation et sous atmosphère inerte, pendant 18 heures à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout de 100 µL d'eau. Le solvant est évaporé à sec sous vide (40°C) puis le résidu est repris dans un minimum d'eau jusqu'à dissolution complète. Cette solution acide est passée sur une colonne de résine échangeuse d'ions (V = 10 cm³), remplie de résine anionique Lewatit® SP 1080, préalablement régénérée par trois cycles de lavages successifs alternant ammoniaque 10 %, eau, et HCl 0,1 M. Le composé 9 est élué avec de l'eau alors que le composé 8 en excès (sous forme d'un ion ammonium) est fortement retenu dans la colonne. L'éluat est concentré à l'évaporateur rotatif (40°C) puis lyophilisé. On obtient 821 mg (0,58 mmol) du composé 9 sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : C₅₉H₁₀₁NO₃₇, M = 1416,44 g.mol⁻¹

Rendement : 77%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : R_f = 0,2 éluant : CHCl₃/MeOH 9/1 (v/v)

ESI-MS - : m/z mesuré à 1414,5 pour [M-H]⁻, calculé à 1414,6 pour C₅₉H₁₀₀NO₃₇

25 **3.2. Préparation du composé 25 :**

Dans un ballon de 50 mL sec, 338,9 mg (0,24 mmol ; 1 éq.) du composé 9, préalablement lyophilisés, sont dissous dans 10 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. 149 µL (0,96 mmol ; 4 éq.) de DIC puis 129,3 mg (0,96 mmol ; 4 éq.) de HOBT, en solution dans 5 mL de DMF anhydre,

sont successivement additionnés. La réaction est alors maintenue pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère inerte à température ambiante. 169,6 mg (0,36 mmol ; 1,5 éq.) du composé **21**, dissous dans 15 mL de chloroforme anhydre (fraîchement distillé sur P_2O_5), sont enfin ajoutés au milieu réactionnel. Après 24 heures d'agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte, la réaction est stoppée par ajout de 100 μ L d'eau. La solution est évaporée à sec sous vide primaire (40°C), le résidu est repris dans 20 mL de chloroforme et les insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif (30°C) et purifié grâce à une colonne chromatographique sur gel de silice 60 Fluka (élution avec $CHCl_3/CH_3OH$ 98/2 puis 95/5 (v/v)). On isole ainsi 267,0 mg (0,14 mmol) du composé **25** sous forme d'une poudre blanche après lyophilisation.

Formule brute : $C_{87}H_{156}N_4O_{38}$, $M = 1866,20 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 60%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,3$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 8/2 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 84^\circ$ (c 0,25, $CHCl_3$)

IR : 3300–3500 cm^{-1} (large) $\nu(OH)$; 1655 cm^{-1} $\nu(C=O)$ amides)

ES-HRMS (haute résolution avec détection en mode positif) : m/z mesuré à 1866,0394 $[M+H]^+$, calculé à 1866,0476 pour $C_{87}H_{157}N_4O_{38}$ (déviatoin : 4,4 ppm) ; m/z mesuré à 1888,0214 $[M+Na]^+$, calculé à 1888,0295 pour $C_{87}H_{156}N_4O_{38}Na$ (déviatoin : 4,3 ppm)

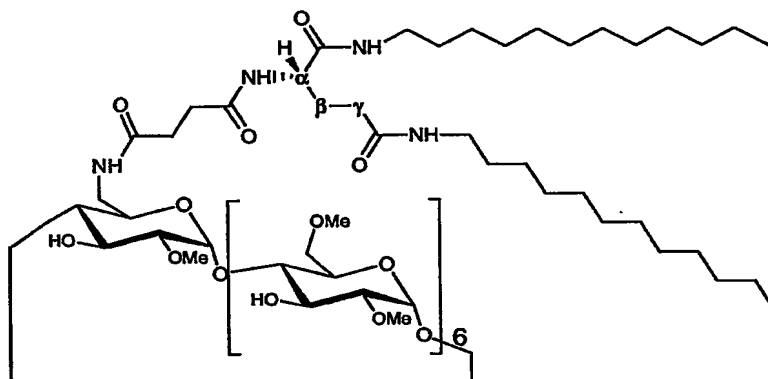
RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,50 (7,58*) (t, 1H, N'H ou N''H) ; 7,44 (7,38*) (d, 1H, N $_{\alpha}$ H) ; 6,27 (6,21*) (t, 1H, N'H ou N''H) ; 6,11 (t, 1H, NH_{CD}) ; 4,93-5,10 (m, H-1^{I-VII}_{CD}/OH-3_{CD}) ; 4,64 (m, 1H, H- α) ; 3,88-5 3,96 (m, H-3^{I-VII}_{CD}) ; 3,63 (m, OCH₃-6_{CD}) ; 3,55-3,77 (m, H-5^{I-VII}_{CD}/H-6^{I-VII}_{CD}/H-6'^{I-VII}_{CD}) ; 3,40 (m, OCH₃-2_{CD}) ; 3,38-3,50 (m, H-4^{I-VII}_{CD}) ; 3,22-3,32 (m, H-2^{I-VII}_{CD}) ; 3,19 (m, H-1 α /H-1 β) ; 2,88 (dd, 1H, H- β) ; 2,4-2,7 (m, 4H, H-b/H-c) ; 2,42 (dd, 1H, H- β') ; 1,47 (m, H-2 α /H-2 β) ; 10 1,24-1,31 (m, H-3 α à H-11 α /H-3 β à H-11 β) ; 0,87 (t, 6H, H-12 α /H-12 β)

* conformères

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 171,9, 171,8, 171,2, 170,2 (4s, -CO-NH) ; 100,8-101,5 (C-1^{I-VII}_{CD}) ; 15 83,0-83,7, 84,9 (C-4^{I-VII}_{CD}) ; 81,7-82,3 (C-2^{I-VII}_{CD}) ; 73,0-73,3 (C-3^{I-VII}_{CD}) ; 69,6-71,6 (C-5^{I-VII}_{CD}) ; 70,6-71,0 (C-6^{I-VII}_{CD}) ; 60,2-60,5 (OCH₃-6_{CD}) ; 58,9-59,1, 59,5 (OCH₃-2_{CD}) ; 50,0 (C- α) ; 39,7 (C-1 α /C-1 β) ; 37,4 (C- β) ; 31,9 (C-10 α /C-10 β) ; 31,1, 31,4 (C-b, C-c) ; 29,6 (C-2 α /C-2 β) ; 20 29,2-29,7 (C-4 α à C-9 α /C-4 β à C-9 β) ; 26,9 (C-3 α /C-3 β) ; 22,6 (C-11 α /C-11 β) ; 14,0 (C-12 α /C-12 β)

Exemple 4 : Préparation du N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-glutamide :

On obtient le composé titre, ou composé 26,
5 de formule :



26

en couplant le composé 9 synthétisé dans l'exemple 3
ci-avant, avec le composé 22 synthétisé dans l'exemple
10 2 ci-avant. Pour ce couplage, on suit le même protocole
opératoire que celui décrit pour la préparation du
composé 25 dans l'exemple 3 ci-avant, mais en
utilisant :

- 804 mg (0,57 mmol ; 1 éq.) du composé 9
- 355 μ L (2,29 mmol ; 4 éq.) de DIC
- 15 - 313,4 mg (2,32 mmol ; 4 éq.) de HOBT
- 411,8 mg (0,855 mmol ; 1,5 éq.) du composé 22.

On obtient ainsi 672,6 g (0,36 mmol) du
composé 26.

20 **Formule brute** : $C_{88}H_{158}N_4O_{38}$, $M = 1880,23 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 63%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,3$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 8/2 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 98^\circ$ (c 0,26, CHCl_3)

IR : 3300-3500 cm^{-1} (large) $\nu(\text{OH})$; 1655 cm^{-1} $\nu(\text{C=O amides})$

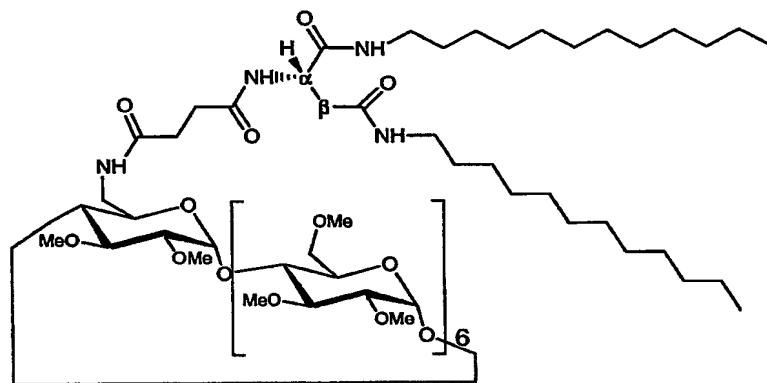
ES-HRMS (haute résolution avec détection en mode positif) : m/z mesuré à 1902,0529 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 1902,0452 pour $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_{38}\text{Na}$ (déviatation : 4,0 ppm)

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,29 (d, 1H, N_αH) ; 7,04 (tl, 1H, $\text{N}'\text{H}$ ou $\text{N}''\text{H}$) ; 6,31 (tl, 1H, NH_{CD}) ; 6,05 (t, 1H, $\text{N}'\text{H}$ ou $\text{N}''\text{H}$) ; 4,94-5,06 (m, 7H, $\text{H}-1^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 4,31 (m, 1H, $\text{H}-\alpha$) ; 3,82-4,01 (m, $\text{H}-3^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,63 (m, $\text{OCH}_3-6_{\text{CD}}$) ; 3,55-3,80 (m, $\text{H}-5^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}/\text{H}-6^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}/\text{H}-6'^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,39-3,52 (m, $\text{H}-4^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,40 (m, $\text{OCH}_3-2_{\text{CD}}$) ; 3,15-3,33 (m, $\text{H}-2^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,21 (m, $\text{H}-1\alpha/\text{H}-1\gamma$) ; 2,5-2,6 (m, 4H, $\text{H}-b/\text{H}-c$) ; 2,46 (m, 1H, $\text{H}-\gamma$) ; 2,29 (m, 1H, $\text{H}-\gamma'$) ; 2,08 (m, 1H, $\text{H}-\beta$) ; 1,99 (m, 1H, $\text{H}-\beta'$) ; 1,49 (m, 4H, $\text{H}-2\alpha/\text{H}-2\gamma$) ; 1,24-1,32 (m, $\text{H}-3$ à $\text{H}-11\alpha/\text{H}-3\gamma$ à $\text{H}-11\gamma$) ; 0,88 (t, 6H, $\text{H}-12\alpha/\text{H}-12\gamma$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,77 MHz) δ (ppm) 172,9, 172,1, 172,0, 170,9 (4s, $-\text{CO}-\text{NH}$) ; 100,8-101,5 ($\text{C}-1^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 83,0-83,7, 85,0 ($\text{C}-4^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 81,7-82,4 ($\text{C}-2^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 73,0-73,4 ($\text{C}-3^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 69,7-71,7 ($\text{C}-5^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 70,5-71,4 ($\text{C}-6^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 60,1-60,5 ($\text{OCH}_3-6_{\text{CD}}$) ; 58,9-59,2, 59,4 ($\text{OCH}_3-2_{\text{CD}}$) ; 52,8 ($\text{C}-\alpha$) ; 39,7, 39,8 (2s, $\text{C}-1\alpha$, $\text{C}-1\gamma$) ; 32,9 ($\text{C}-\gamma$) ; 31,9 ($\text{C}-10\alpha/\text{C}-10\gamma$) ; 31,4 ($\text{C}-b/\text{C}-c$) ; 29,4 ($\text{C}-2\alpha/\text{C}-2\gamma$) ; 29,2-29,7 ($\text{C}-4\alpha$ à $\text{C}-9\alpha/\text{C}-4\gamma$ à $\text{C}-9\gamma$) ; 29,1 ($\text{C}-\beta$) ; 27,0, 26,9 (2s, $\text{C}-3\alpha$, $\text{C}-3\gamma$) ; 22,6 ($\text{C}-11\alpha/\text{C}-11\gamma$) ; 14,0 ($\text{C}-12\alpha/\text{C}-12\gamma$)

Exemple 5 : Préparation du N',N'' -didodécyl- N_α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide :

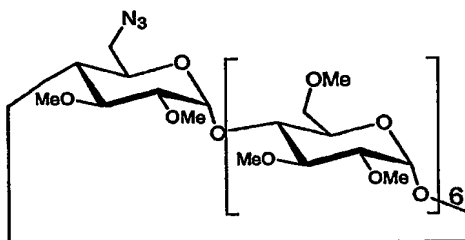
On obtient le composé titre, ou composé **27**, de formule :

**27**

en couplant le 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **13**, avec le composé **21** synthétisé dans l'exemple 1 ci-avant.

5.1. Préparation du composé **13** :

a) Préparation du 6^I-azido-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **11**, de formule :

**11**

Dans un bicol de 500 mL sec, 6,2 g (0,26 mol ; ~ 100 éq.) d'hydruure de sodium (enrobé sous huile à 60% m/m, soit 10 g d'enrobé) sont introduits. Le produit est placé sous atmosphère inerte, lavé avec
5 de l'hexane anhydre (2 × 50 mL) pour éliminer l'enrobage puis séché sous un courant d'azote. L'hydruure de sodium est alors mis en suspension dans 130 mL de DMF anhydre sous agitation. 3,01 g (2,60 mmol ; 1 éq.) du composé **3** synthétisé dans
10 l'exemple 1 ci-avant, préalablement séchés à l'étuve à vide, sont dissous dans 200 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte, puis ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est refroidi à 0°C dans un bain de glace puis 30 mL (0,48 mol ; ~ 185 éq.)
15 d'iodure de méthyle sont additionnés. La réaction est maintenue sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif (40°C). Le résidu huileux est repris dans un
20 minimum d'eau puis extrait au chloroforme (4 × 40 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2 × 50 mL), séchée sur sulfate de sodium, filtrée, et concentrée à l'évaporateur rotatif (40°C). Le résidu huileux est repris dans un minimum d'eau, les insolubles sont
25 filtrés et la solution est lyophilisée. On isole 3,38 g (2,35 mmol) d'une poudre blanche, correspondant au composé **11**, et à de la per(2,3,6-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose (TRIMEB), formée à partir de la β-CD régénérée lors de la synthèse du composé **3**. Ce
30 mélange sera purifié lors de l'étape suivante (préparation du composé **12**).

Formule brute : $C_{62}H_{109}N_3O_{34}$, $M = 1440,55 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 90%

P.f. : 160°C (déc.)

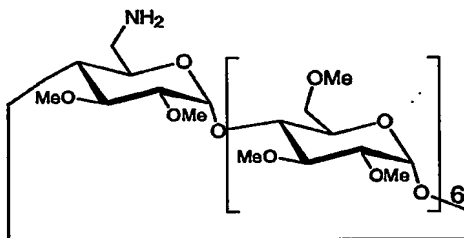
5 **CCM** : $R_f = 0,9$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (v/v)

IR : 2096 cm^{-1} $\nu(\text{N}_3)$

ES-MS + : m/z mesuré à 1462,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 1462,7 pour $C_{62}H_{109}N_3O_{34}\text{Na}$

10 **RMN ^1H** (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 5,31–5,36 (H-1_{CD}) ;
3,88–3,96 (H-5_{CD}/H-6_{CD}) ; 3,69–3,84 (H-4_{CD}/H-6'_{CD}/H-3_{CD}) ;
3,65 (OCH₃-6_{CD}) ; 3,56 (OCH₃-3_{CD}) ; 3,43 (OCH₃-2_{CD}) ;
3,38–3,42 (H-2_{CD})

15 b) Préparation du 6^I-amino-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclo-maltoheptaose, ou composé 12, de formule :



12

20 Dans un ballon de 500 mL, 3,37 g (2,34 mmol ; 1 éq.) du composé 11 sont dissous dans 180 mL de DMF sous agitation. Une solution de 2,46 g (9,38 mmol ; 4 éq.) de triphénylphosphine (fraîchement recristallisée dans l'éthanol bouillant) dissous dans 10 mL de DMF est ajoutée. Après 2 heures sous agitation
25 à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C dans un bain de glace et 88,5 mL d'ammoniaque (solution à 20% v/v) sont lentement

additionnés. La réaction est maintenue 18 heures sous agitation à température ambiante. La solution est ensuite concentrée à l'évaporateur rotatif (40°C) et le résidu huileux est repris dans 140 mL d'eau. Le précipité blanc formé (mélange de triphénylphosphine et d'oxyde de triphénylphosphine) est filtré et lavé (2 x 20 mL d'eau). Le filtrat est concentré sous vide à 40°C, puis repris dans un minimum d'eau et ajusté à pH = 4,5 par ajout de quelques gouttes d'HCl 1 N. Cette solution est passée sur une colonne de résine échangeuse d'ions (V = 160 cm³), remplie de résine anionique Lewatit® SP 1080, préalablement régénérée par trois cycles de lavages successifs alternant ammoniacque 10%, eau, et HCl 0,1 M. Le composé **12** est fortement retenu sur la colonne, tandis que la TRIMEB présente est éluée avec de l'eau (5 volumes de colonne). Le composé **12** est à son tour élué avec une solution d'ammoniacque à 10 % (3 volumes de colonne). L'éluat basique est évaporé à sec sous vide (40°C) ; le résidu est repris dans un minimum d'eau puis lyophilisé. On isole ainsi 1,85 g (1,31 mmol) du composé **12**, sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute : C₆₂H₁₁₁NO₃₄, M = 1414.55 g.mol⁻¹

Rendement estimé : 86%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : R_f = 0,7 éluant : CHCl₃/MeOH 8/2 (v/v)

IR : Absence de la bande ν(N₃)

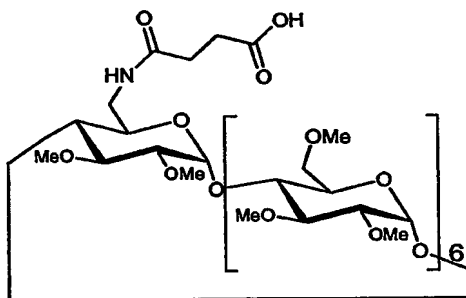
ES-MS + : m/z mesuré à 1414,8 [M+H]⁺, calculé à 1414,7

pour C₆₂H₁₁₂NO₃₄

RMN ^1H (D_2O , 500,13 MHz) δ (ppm) 5,36 (d, 1H, $\text{H}-1^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{1-2}^{\text{I}} = 3,6$ Hz) ; 5,30-5,35 (m, 6H, $\text{H}-1^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,86-3,96 (m, $\text{H}-5^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,87-3,92 (m, $\text{H}-6^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,83 ($\text{H}-5^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,75-3,83 (m, $\text{H}-4^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,76 ($\text{H}-3^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ;
 5 3,69-3,79 (m, $\text{H}-3^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,71 ($\text{H}-4^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,65-3,73 (m, $\text{H}-6',^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,64-3,66 (m, $\text{OCH}_3-6_{\text{CD}}$) ; 3,55-3,57 (m, $\text{OCH}_3-3_{\text{CD}}$) ; 3,43 ($\text{H}-2^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,42-3,43 (m, $\text{OCH}_3-2_{\text{CD}}$) ; 3,36-3,44 (m, $\text{H}-2^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,05 (dd, 1H, $\text{H}-6^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{6-5}^{\text{I}} = 5,5$ Hz, $^3\text{J}_{6-6'}^{\text{I}} = 14,2$ Hz) ; 2,96 (dd, 1H, $\text{H}-6'^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{6'-5}^{\text{I}} = 3,0$ Hz, $^3\text{J}_{6'-6}^{\text{I}} = 14,2$ Hz)
 10

RMN ^{13}C (D_2O , 125,77 MHz) δ (ppm) 97,1-97,8 ($\text{C}-1^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 80,9-81,6 ($\text{C}-3^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 80,2-80,6 ($\text{C}-2^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 76,7-78,6 ($\text{C}-4^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 71,0-71,4 ($\text{C}-6^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 70,7-71,7 ($\text{C}-5^{\text{I-VII}}_{\text{CD}}$) ; 59,8-60,4 ($\text{OCH}_3-6_{\text{CD}}$) ; 58,3-59,0 ($\text{OCH}_3-3_{\text{CD}}/\text{OCH}_3-2_{\text{CD}}$) ;
 15 41,6 ($\text{C}-6^{\text{I}}_{\text{CD}}$)

c) Préparation du 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé 13, de formule :



13

Dans un ballon de 100 mL, 996,7 mg (0,70 mmol ; 1 éq.) du composé 12, préalablement lyophilisés, sont dissous dans 20 mL de DMF anhydre
 25 sous agitation et sous atmosphère inerte. 105,7 mg (1,06 mmol ; 1,5 éq.) d'anhydride succinique en

solution dans 5 mL de DMF anhydre sont alors additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu 18 heures sous agitation, sous atmosphère inerte et à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout
 5 de 100 μ L d'eau. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif (40°C) puis le résidu est repris dans 50 mL de chloroforme. Les insolubles (acide succinique) sont filtrés sur filtre Téflon® 0,22 μ m et le chloroforme est évaporé à sec sous vide (40°C). Le résidu est
 10 repris dans un minimum d'eau et lyophilisé. On obtient 1,03 g (0,68 mmol) du composé **13**, sous forme d'une poudre blanche.

Formule brute: $C_{66}H_{115}NO_{37}$, $M = 1514,62 \text{ g.mol}^{-1}$

15 **Rendement :** 96%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,6$ éluant : $CH_2Cl_2/MeOH$ 9/1 (v/v)

IR : 1733 cm^{-1} $\nu(C=O \text{ acide})$; 1676 cm^{-1} $\nu(C=O \text{ amide})$

ES-MS + : m/z mesuré à 1536,9 $[M+Na]^+$, calculé à 1536,7
 20 pour $C_{66}H_{115}NO_{37}Na$

RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) 6,40 (t, 1H, NH_{CD} , $^3J_{NH-6^I} = 5,6 \text{ Hz}$) ; 5,24, 5,22, 5,14, 5,11, 5,07, 5,07 (6d, $H-1^{II-VII}_{CD}$, $^3J_{1-2} = 3,7 \text{ Hz}$) ; 5,08 (d, $H-1^I_{CD}$, $^3J_{1-2}^I = 3,7 \text{ Hz}$) ; 3,85 - 3,95 (m, $H-6^{II-VII}_{CD}$) ; 3,87 ($H-5^I_{CD}$) ;
 25 3,86, 3,73, 3,78, 3,87, 3,82, 3,79 ($H-5^{II-VII}_{CD}$) ; 3,77 ($H-6^I_{CD}$) ; 3,62-3,68 (m, OCH_3-6_{CD}) ; 3,63, 3,63, 3,63, 3,60, 3,62, 3,70 ($H-4^{II-VII}_{CD}$) ; 3,55-3,65 ($H-6'^{II-VII}_{CD}$) ; 3,57 ($H-3^I_{CD}$) ; 3,46, 3,57, 3,56, 3,50, 3,50, 3,44 ($H-3^{II-VII}_{CD}$) ; 3,49-3,53 (m, OCH_3-3_{CD}) ; 3,38-3,42
 30 (m, OCH_3-2_{CD}) ; 3,36 ($H-4^I_{CD}$) ; 3,35 ($H-6^I_{CD}$) ; 3,20,

3,19, 3,18, 3,18, 3,18, 3,18 (H-2^{II-VII}_{CD}) ; 3,18 (H-2^I_{CD}) ; 2,74, 2,65, 2,49 (4H, H-b/H-c, syst. AA'B)
RMN ¹³C (CDCl₃, 125,77 MHz) δ (ppm) 174,5 (C-d) ; 172,7 (C-a) ; 98,7-99,9 (7s, C-1^{I-VII}_{CD}) ; 82,0-82,9 (C-3^{I-VII}_{CD}/C-2^{I-VII}_{CD}) ; 79,6-81,4 (C-4^{I-VII}_{CD}) ; 71,5-72,2 (C-6^{II-VII}_{CD}) ; 70,7-71,9 (C-5^{I-VII}_{CD}) ; 61,7-62,3 (OCH₃-6_{CD}) ; 58,9-60,1 (OCH₃-3_{CD}/OCH₃-2_{CD}) ; 42,0 (C-6^I_{CD}) ; 31,5, 30,5 (C-b, C-c)

10 **5.2. Préparation du composé 27 :**

Dans un tricol de 100 mL sec, 1,01 g (0,67 mmol ; 1 éq.) du composé **13**, préalablement lyophilisés, sont dissous dans 15 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. 415 µL (2,68 mmol ; 4 éq.) de DIC puis 361,4 mg (2,68 mmol ; 4 éq.) de HOBT, en solution dans 5 mL de DMF anhydre, sont successivement additionnés. La réaction est alors maintenue pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère inerte à température ambiante.

20 376,1 mg (0,80 mmol ; 1,2 éq.) du composé **21**, dissous dans 20 mL de chloroforme anhydre (fraîchement distillé sur P₂O₅), sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 24 heures d'agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte, la réaction est stoppée par ajout de 100 µL d'eau. La solution est évaporée à sec sous vide primaire (40°C), le résidu est repris dans 20 mL de chloroforme et les insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif (30°C) et purifié grâce à une colonne chromatographique sur gel de silice 60 Fluka (élution avec CHCl₃/CH₃OH 99/1 puis 98/2 puis 95/5 (v/v)). On

isole ainsi 605 mg (0,31 mmol) du composé **27** sous forme d'une poudre blanche après lyophilisation.

Formule brute : $C_{94}H_{170}N_4O_{38}$, $M = 1964,39 \text{ g.mol}^{-1}$

5 **Rendement** : 46%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : $R_f = 0,4$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 95/5 (v/v)

$[\alpha]_D^{20} + 107^\circ$ (c 0,27, $CHCl_3$)

IR : Absence de bande $\nu(OH)$; 1651 cm^{-1} $\nu(C=O \text{ amides})$

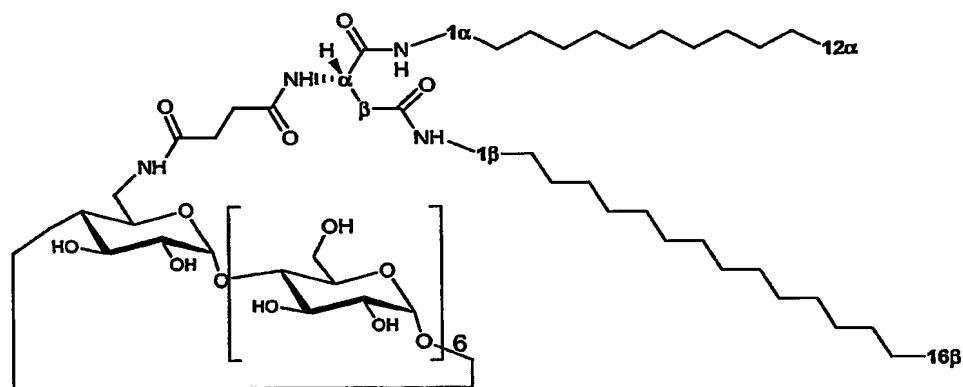
10 **ES-HRMS** (haute résolution avec détection en mode positif) : m/z mesuré à 1986,1432 $[M+Na]^+$, calculé à 1986,1391 pour $C_{94}H_{170}N_4O_{38}Na$ (déviations : 2,1 ppm)

RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,56 (t, 1H, $N'H$ ou $N''H$) ; 7,45 (d, 1H, $N_\alpha H$) ; 6,37 (t, 1H, $N'H$ ou $N''H$) ;
 15 6,16 (t, 1H, NH_{CD}) ; 5,08–5,17 (m, $H-1^{I-VII}_{CD}$) ; 4,65 (m, $H-\alpha$) ; 3,70–3,90 ($H-5^{I-VII}_{CD}/H-6^{I-VII}_{CD}$) ; 3,4–3,7 ($H-4^{II-VII}_{CD}/H-6^{I-VII}_{CD}$) ; 3,63 (m, OCH_3-6_{CD}) ; 3,42–3,56 ($H-3^{I-VII}_{CD}$) ; 3,50 (m, OCH_3-3_{CD}) ; 3,38 (m, OCH_3-2_{CD}) ; 3,36 ($H-4^I_{CD}$) ; 3,12–3,24 ($H-2^{I-VII}_{CD}$) ; 3,18 (m, $H-1\alpha/H-1\beta$) ;
 20 2,87 (dd, 1H, $H-\beta$) ; 2,4–2,7 (m, 4H, $H-b/H-c$) ; 2,43 (dd, 1H, $H-\beta'$) ; 1,47 (m, $H-2\alpha/H-2\beta$) ; 1,23–1,31 (m, $H-3\alpha$ à $H-11\alpha/H-3\beta$ à $H-11\beta$) ; 0,87 (t, 6H, $H-12\alpha/H-12\beta$)
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125,77 MHz) δ (ppm) : 170,3, 171,1, 171,8, 171,9 (4s, $-CO-NH$) ; 98,0–99,2 ($C-1^{I-VII}_{CD}$) ;
 25 79,1–82,3 ($C-3^{I-VII}_{CD}/C-2^{I-VII}_{CD}/C-4^{I-VII}_{CD}$) ; 70,5–71,5 ($C-6^{II-VII}_{CD}/C-5^{II-VII}_{CD}$) ; 70,0 ($C-5^I_{CD}$) ; 61,0–61,6 (OCH_3-6_{CD}) ; 58,0–59,5 ($OCH_3-2_{CD}/OCH_3-3_{CD}$) ; 49,9 ($C-\alpha$) ; 40,1 ($C-6^I_{CD}$) ; 39,6 ($C-1\alpha/C-1\beta$) ; 37,3 ($C-\beta$) ; 31,8 ($C-10\alpha/C-10\beta$) ; 31,0, 31,4 ($C-b, C-c$) ; 29,0–29,7 ($C-4\alpha$)

à C-9 α /C-4 β à C-9 β) ; 26,8 (C-3 α /C-3 β) ; 22,5
(C-11 α /C-11 β) ; 14,0 (C-12 α /C-12 β)

Exemple 6 : Préparation du *N'*-dodécyl-*N''*-hexadécyl-*N α* -
5 (6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-
aspartamide :

On obtient le composé titre, ou composé **33**,
de formule :



10

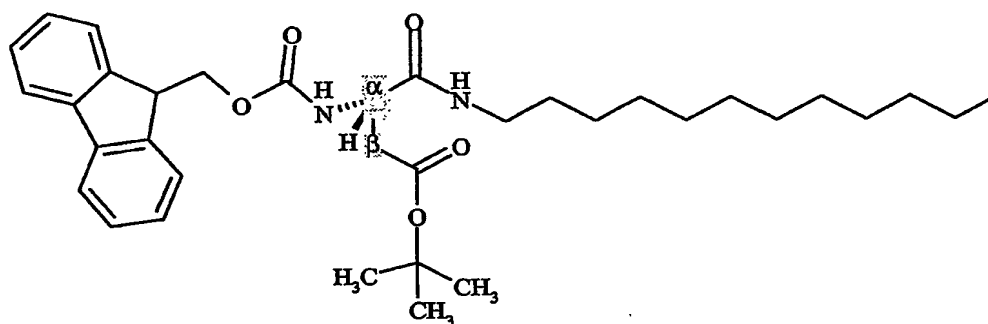
33

en couplant le composé **5** synthétisé dans l'exemple 1
ci-avant avec le *N'*-dodécyl-*N''*-hexadécyl-L-aspartamide,
ou composé **32**.

6.1. Préparation du composé 32 :

a) Préparation du N'-dodécyl-N''-(tert-butyl-oxycarbonyl)-N α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L-aspartamide, ou composé 29, de formule :

5



29

Dans un ballon de 100 mL sec, 504,7 mg (1,23 mmol ; 1 éq.) d'acide N''-(tert-butyloxycarbonyl)-N α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L-Aspartique (Fluka) sont dissous dans 5 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère inerte. 285 μ L (1,84 mmol ; 1,5 éq.) de DIC puis 249,5 mg (1,85 mmol ; 1,5 éq.) de HOBT dissous dans 1 mL de DMF anhydre, sont successivement additionnés. La réaction est alors maintenue pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère inerte à température ambiante. 344,2 mg (1,86 mmol ; 1,5 éq.) de dodécylamine, en solution dans 20 mL de chloroforme anhydre, sont enfin ajoutés au milieu réactionnel. Après 18 heures d'agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte, la réaction est stoppée par ajout de 100 μ L d'eau. La solution est évaporée à sec sous vide primaire (40°C), le résidu est repris dans 20 mL de chloroforme et les insolubles sont filtrés. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif (30°C) et

purifié grâce à une colonne chromatographique sur gel de silice 60 Fluka (élution avec CHCl_3 + AcOH (0,2%)). L'éluat est évaporé à sec et le résidu repris dans un minimum de méthanol. Le composé **29** est alors précipité
 5 par ajout de 50 mL d'eau. Le solide est filtré sur verre fritté et lavé avec de l'eau. Après une nuit de séchage à l'étuve à vide, on isole 619,4 mg (1,07 mmol) du composé **29**, sous forme d'une poudre blanche.

10 **Formule brute** : $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 578,79 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 87%

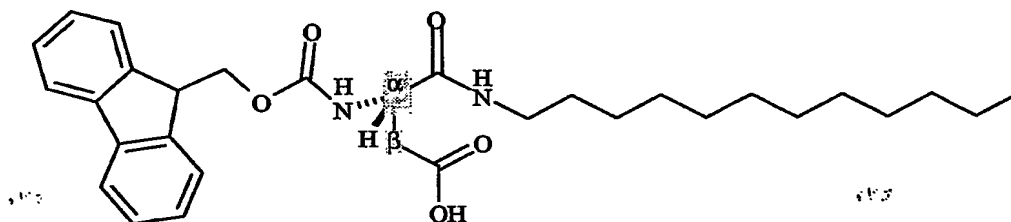
IR : 3349 cm^{-1} (large) $\nu(\text{NH- amide})$; 1744 cm^{-1} $\nu(\text{C=O ester})$; 1701 cm^{-1} $\nu(\text{C=O carbamate})$; 1646 cm^{-1} $\nu(\text{C=O amide})$

15 **ESI-MS** + : m/z mesuré à 601,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 601,4 pour $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,77 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,62 (d, H-1, $^3J_{1-2} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,61 (d, H-1', $^3J_{1'-2'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,41 (t, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 7,32 (t, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5 \text{ Hz}$) ; 6,09 (d, 1H, N_αH , $^3J_{\text{N}_\alpha\text{H}-\alpha} = 8,3 \text{ Hz}$) ; 5,62 (t1, 1H, $\text{N}'\text{H}$) ; 4,48 (m, 1H, H- α) ; 4,40 (dd, 1H, H-8) ; 4,32 (dd, 1H, H-8') ; 4,23 (t, 1H, H-7) ; 3,24 (m, 2H, H-1 α) ; 2,87 (dd, 1H, H- β , $^3J_{\beta-\beta'} = 15,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\beta-\alpha} = 5,1 \text{ Hz}$) ; 2,71 (dd, 1H, H- β' , $^3J_{\beta'-\beta} = 15,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\beta'-\alpha} = 4,3 \text{ Hz}$) ; 1,49 (s, $3 \times \text{CH}_3$ tBu) ; 1,47 (m, H-2 α) ; 1,24-1,32 (m, 18H, H-3 α à H-11 α) ; 0,89 (t, 3H, H-12 α , $^3J_{12\alpha-11\alpha} = 6,8 \text{ Hz}$)

RMN ^{13}C (CHCl_3 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 170,7 (-CO-N'H) ;
 170,3 (-CO-OtBu) ; 156,9 (C-10) ; 144,6, 144,5 (C-5,
 C-5') ; 141,9 (C-6/C-6') ; 128,4 (C-3/C-3') ; 127,7
 (C-2/ C-2') ; 125,9 (C-1/C-1') ; 120,6 (C-4/C-4') ;
 5 83,0 (-C-tBu) ; 67,9 (C-8) ; 52,1 (C- α) ; 47,8 (C-7) ;
 40,3 (C-1 α) ; 38,8 (C- β) ; 32,6 (C-10 α) ; 29,9-30,4,
 C-4 α à C-9 α) ; 30,0 (C-2 α) ; 28,6 (3 \times CH₃ tBu) ; 27,6
 (C-3 α) ; 23,4 (C-11 α) ; 14,8 (C-12 α)

10 b) Préparation du N'-dodécyl-N α -(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)-L-aspartamide, ou composé 30, de formule :



30

15

Dans un ballon de 50 mL, 542,6 mg (0,94 mmol ; 1 éq.) du composé 29 sont dissous dans 10 mL d'une solution à 20% (v/v) d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est maintenu 3 heures sous agitation à température ambiante. La solution est alors évaporée à sec sous vide primaire (30°C). Le résidu est repris dans un minimum d'acétate d'éthyle et précipité par ajout de 40 mL d'éther de pétrole. Après avoir laissé décanter pendant 2 heures à 4°C, le précipité est filtré sur verre fritté puis séché une nuit à l'étuve à vide. On

20

25

obtient 461,7 mg (0,88 mmol) du composé **30** sous forme d'une poudre de couleur blanche.

Formule brute : $C_{31}H_{42}N_2O_5$, $M = 522,68 \text{ g.mol}^{-1}$

5 **Rendement** : 94%

P.f. : 155°C

CCM : $R_f = 0,1$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

IR : 3306 cm^{-1} (large) $\nu(NH- \text{amide})$; 1703 cm^{-1} (2s)

$\nu(C=O \text{ acide})$ et $\nu(C=O \text{ carbamate})$; 1645 cm^{-1} $\nu(C=O$

10 amide)

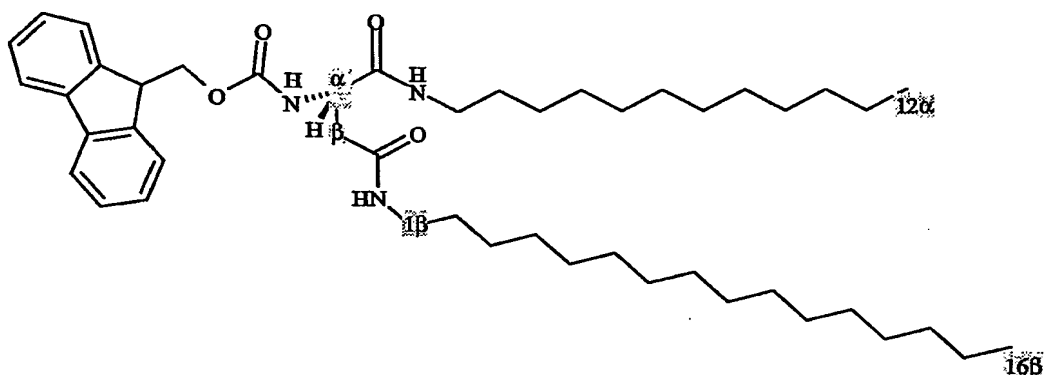
ESI-MS + : m/z mesuré à 545,5 $[M+Na]^+$, calculé à 545,3 pour $C_{31}H_{42}N_2O_5Na$

RMN 1H (DMSO-*d*6, 500,13 MHz) δ (ppm) : 12,8 (sl, -COOH) ; 7,99 (d, 2H, H-4/H-4', $^3J_{4-3} = ^3J_{4'-3'} = 7,5$ Hz) ; 7,92 (tl, 1H, N'H) ; 7,80 (d, 2H, H-1/H-1', $^3J_{1-2} = ^3J_{1'-2'} = 7,5$ Hz) ; 7,64 (d, 1H, N $_{\alpha}H$, $^3J_{N_{\alpha}H-\alpha} = 8,3$ Hz) ; 7,51 (t, 2H, H-3/H-3', $^3J_{3-2} = ^3J_{3-4} = ^3J_{3'-2'} = ^3J_{3'-4'} = 7,5$ Hz) ; 7,42 (t, 2H, H-2/H-2', $^3J_{2-1} = ^3J_{2-3} = ^3J_{2'-1'} = ^3J_{2'-3'} = 7,5$ Hz) ; 4,46 (dt, 1H, H- α , $^3J_{\alpha-N_{\alpha}H} = ^3J_{\alpha-\beta'} = 8,3$ Hz, $^3J_{\alpha-\beta} = 5,2$ Hz) ; 4,34 (H-8) ; 4,31 (H-7) ; 3,12 (m, 2H, H-1 α) ; 2,67 (dd, 1H, H- β , $^3J_{\beta-\beta'} = 15$ Hz, $^3J_{\beta-\alpha} = 5,2$ Hz) ; 2,57 (dd, 1H, H- β' , $^3J_{\beta'-\beta} = 15$ Hz, $^3J_{\beta'-\alpha} = 8,3$ Hz) ; 1,45 (m, 2H, H-2 α) ; 1,28-1,36 (m, 18H, H-3 α à H-11 α) ; 0,94 (t, 3H, H-12 α , $^3J_{12\alpha-11\alpha} = 6,8$ Hz)

25 **RMN ^{13}C (DMSO-*d*6, 125,77 MHz) δ (ppm)** : 173,1 (-COOH) ; 168,8 (-CO-N'H) ; 155,7 (C-10) ; 143,7 (C-5/C-5') ; 140,7 (C-6/C-6') ; 127,6 (C-3/C-3') ; 127,0 (C-2/C-2') ; 125,2 (C-1/C-1') ; 120,1 (C-4/C-4') ; 65,7 (C-8) ; 50,7 (C- α) ; 46,6 (C-7) ; 38,6 (C-1 α) ; 37,0

(C- β) ; 31,3 (C-10 α) ; 28,6-29,1 (C-2 α , C-4 α à C-9 α) ;
 26,3 (C-3 α) ; 22,1 (C-11 α) ; 13,9 (C-12 α)

c) Préparation du N'-dodécyl-N"-hexadécyl-N α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L-aspartamide, ou composé 31, de formule :



31

10 Dans un ballon de 50 mL sec, 396,0 mg
 (0,76 mmol ; 1 éq.) du composé 30 sont dissous dans
 5 mL de DMF anhydre sous agitation et sous atmosphère
 inerte. 176 μ L (1,14 mmol ; 1,5 éq.) de DIC puis
 155,2 mg (1,15 mmol ; 1,5 éq.) de HOBT dissous dans
 15 1 mL de DMF anhydre, sont successivement additionnés.
 La réaction est alors maintenue pendant 2 heures sous
 agitation et sous atmosphère inerte à température
 ambiante. 276,9 mg (1,15 mmol ; 1,5 éq.) d'hexa-
 décylamine, en solution dans 20 mL de chloroforme
 20 anhydre, sont ajoutés au milieu réactionnel et le tout
 est laissé pendant 24 heures, sous agitation et sous
 atmosphère inerte, à température ambiante (un précipité
 abondant se forme rapidement). Le mélange est ensuite
 concentré à l'évaporateur rotatif (40°C) et repris dans

du DMF. Le solide pâteux est filtré sur verre fritté et lavé, d'abord au DMF, puis à l'éther. Après une nuit de séchage à l'étuve à vide, on isole 335,7 mg (0,46 mmol) du composé **31**, sous forme d'une poudre blanche fine.

5

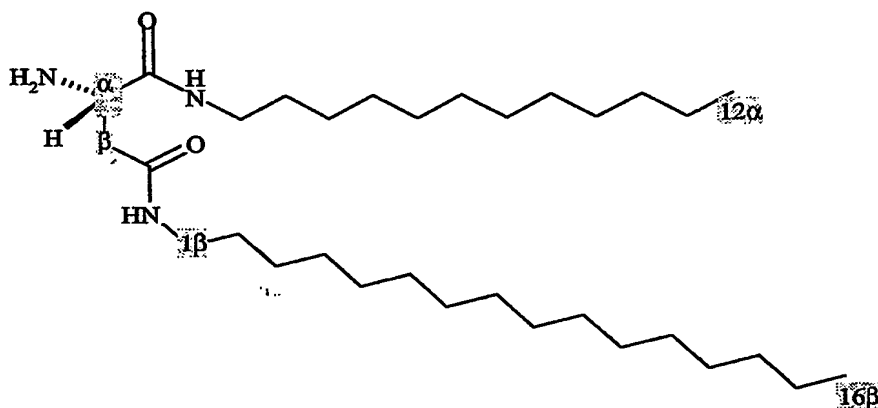
Formule brute : $C_{47}H_{75}N_3O_4$, $M = 746,13 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 61%

CCM : $R_f = 0,85$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 95/5 (v/v)

10

d) Préparation du N' -dodécyl- N'' -hexadécyl-L-aspartamide, ou composé **32**, de formule :



32

15

Dans un ballon de 50 mL, 330 mg (0,44 mmol ; 1 éq.) du composé **31** sont mis en solution dans 10 mL d'une solution à 20% (v/v) de pipéridine dans le chloroforme. La solution est chauffée quelques minutes à 40°C. Le milieu réactionnel, d'abord hétérogène à cause de la faible solubilité du produit de départ dans le chloroforme, devient rapidement limpide. La solution est ensuite évaporée à sec, sous vide primaire (40°C), pour éliminer le maximum de pipéridine (bp 101-106°C). Le résidu solide est repris

20

dans 1 mL de chloroforme pour être ensuite précipité dans 100 mL d'hexane sous agitation. Après avoir laissé décanter pendant 2 heures à 4°C, le précipité est récupéré par centrifugation (10 000 tours/min, 20 min).

5 Le solide est séché, puis une ultime étape de recristallisation dans le méthanol (dissolution dans un minimum de méthanol bouillant, filtration des insolubles à chaud et recristallisation à 4°C) permet d'isoler par filtration, et après une nuit de séchage à

10 l'étuve à vide, 196 mg (0,37 mmol) du composé **32** sous forme d'une poudre blanche pulvérulente.

Formule brute : $C_{32}H_{65}N_3O_2$, $M = 523,89 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 84%

15 **P.f.** : 104°C

CCM : $R_f = 0,5$ éluant : $CHCl_3/MeOH$ 9/1 (v/v)

IR : 3315 cm^{-1} (large) $\nu(NH- \text{amide})$ et $\nu(NH_2)$;
1631 cm^{-1} $\nu(C=O \text{ amide})$

ESI-MS + : m/z mesuré à 524,6 $[M+Na]^+$, calculé à 524,5
20 pour $C_{32}H_{66}N_3O_2$

RMN 1H ($CDCl_3$, 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,50 (t1, 1H, N'H) ; 6,23 (t1, 1H, N"H) ; 3,65 (m, 1H, H- α) ; 3,21 (m, 4H, H-1 α /H-1 β) ; 2,61 (dd, 1H, H- β) ; 2,55 (dd, 1H, H- β') ; 1,48 (m, 4H, H-2 α /H-2 β) ; 1,24-1,32 (m, 44 H, H-3 α à H-11 α /H-3 β à H-15 β) ; 0,88 (t, 6H, H-12 α /H-16 β)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125,77 MHz) δ (ppm) : 174,4 (CO-N'H) ; 171,6 (CO-N"H) ; 53,5 (C- α) ; 41,7 (C- β) ; 40,2, 40,0 (C-1 α , C-1 β) ; 32,6 (C-10 α /C-14 β) ; 30,2-30,4 (C-4 α à C-9 α , C-4 β à C-13 β) ; 30,0 (2s, C-2 α /C-2 β) ;

27,6 (2s, C-3 α /C-3 β) ; 23,4 (C-11 α /C-15 β) ; 14,8
(C-12 α /C-16 β)

6.2. Préparation du composé 33 :

5 Le couplage des composés 5 et 32 est
réalisé en suivant le même protocole expérimental que
celui décrit pour la préparation du composé 23 dans
l'exemple 1 ci-avant, mais en utilisant :

- 191,6 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) du composé 5
- 10 - 96 μ L (0,62 mmol ; 4 éq.) de DIC
- 86,0 mg (0,64 mmol ; 4 éq.) de HOBt
- 122,9 mg (0,23 mmol ; 1,5 éq.) du composé 32.

On obtient ainsi 178 mg (0,10 mmol) du
composé 33.

15

Formule brute : C₇₈H₁₃₈N₄O₃₈, M = 1739,96 g.mol⁻¹

Rendement : 66%

P.f. : 160°C (déc.)

CCM : R_f = 0,2 éluant : CHCl₃/MeOH/H₂O 6/3/0,5 (v/v/v)

20 [α]_D²⁰ + 80 ° (c 0,26, DMF)

IR : 3000-3500 cm⁻¹ (large) ν (OH) ; 1652 cm⁻¹ ν (C=O
amides)

ES-HRMS (haute résolution avec détection en mode
positif) : m/z mesuré à [M+H]⁺, calculé à 1739,9067

25 pour C₇₈H₁₃₉N₄O₃₈

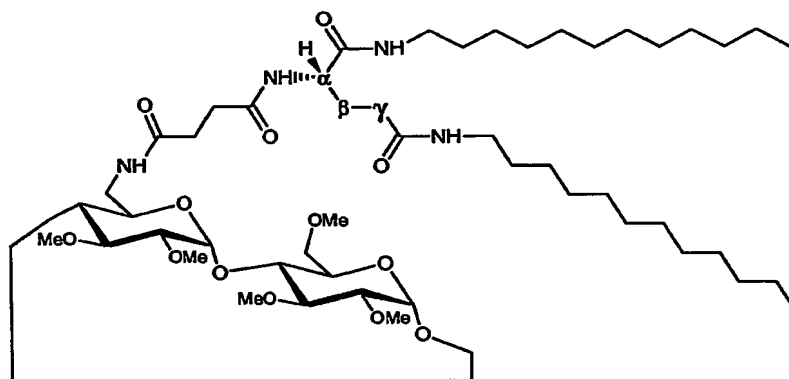
RMN ¹H (pyridine-d₅, 500,13 MHz) δ (ppm) : 9,17 (d, 1H,
N_□H) ; 8,82 (t, 1H, NH_{CD}) ; 8,56 (t, 1H, N^{''}H) ; 8,37 (t,
1H, N[']H) ; 4,94 (m, 1H, H- α) ; 5,56-5,60 (m), 5,55
(d), 5,46(d) (6H, H-1^{II-VII}_{CD}) ; 5,43 (d, 1H, H-1^I_{CD}) ;
30 4,62-4,76 (m, H-3^{II-VII}_{CD}) ; 4,62 (H-3^I_{CD}) ; 4,56-4,64 (m,

$H-6^{II-VII}_{CD}$; 4,28-4,53 (m, $H-5^{II-VII}_{CD}/H-6'^{II-VII}_{CD}$) ; 4,41 ($H-5^I_{CD}$) ; 4,14-4,27 (m, $H-4^{II-VII}_{CD}$) ; 4,19 ($H-6^I_{CD}$) ; 4,06 ($H-6'^I_{CD}$) ; 3,98-4,13 (m, $H-2^{II-VII}_{CD}$) ; 3,92 (dd, 1H, $H-2^I_{CD}$) ; 3,80 (t, 1H, $H-4^I_{CD}$) ; 3,35, 3,30 (m, 4H, $H-1\alpha$, $H-1\gamma$) ; 2,6-3,0 (m, $H-b/H-c$) ; 2,61 (m, $H-\gamma/H-\gamma'$) ; 2,61 (m, $H-\beta$) ; 2,34 (m, 1H, $H-\beta'$) ; 1,50, 1,47 (m, 4H, $H-2\alpha$, $H-2\gamma$) ; 1,18 ($H-3\alpha/H-3\gamma$) ; 1,05-1,25 (m, $H-4\alpha$ à $H-11\alpha/H-4\gamma$ à $H-11\gamma$) ; 0,75 (t, 6H, $H-12\alpha/H-12\gamma$)

RMN ^{13}C (pyridine- d_5 , 125,77 MHz) δ (ppm) : 173,7 (C-a) ; 173,6 (C-d) ; 173,2 (-CO-N'H) ; 172,9 (-CO-N''H) ; 104,1-104,6 ($C-1^{I-VII}_{CD}$) ; 85,8 ($C-4^I_{CD}$) ; 83,8-84,2 ($C-4^{II-VII}_{CD}$) ; 74,1-75,4 ($C-3^{I-VII}_{CD}/C-5^{II-VII}_{CD}/C-2^{I-VII}_{CD}$) ; 72,3 ($C-5^I_{CD}$) ; 62,7 ($C-6^I_{CD}$) ; 62,0-62,3 ($C-6^{II-VII}_{CD}$) ; 41,6 (C- α) ; 40,3 (C- $1\alpha/C-1\gamma$) ; 33,8 (C- γ) ; 32,6 (C- $10\alpha/C-10\gamma$) ; 32,1, 32,3 (C-b, C-c) ; 30,5 (C- $2\alpha/C-2\gamma$) ; 30,1 (C- $4\alpha/C-4\gamma$) ; 30,1-30,7 (C- 5α à C- $9\alpha/C-5\gamma$ à C- 9γ) ; 30,0 (C- β) ; 27,8, 27,9 (C- 3α , C- 3γ) ; 23,4 (C- $11\alpha/C-11\gamma$) ; 14,8 (C- $12\alpha/C-12\gamma$)

Exemple 7 : Préparation du *N',N''*-didodécyl-*N* α -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII}-^{VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptaose)-*L*-glutamide :

On obtient le composé titre, ou composé **9a**,
 5 de formule :



9a

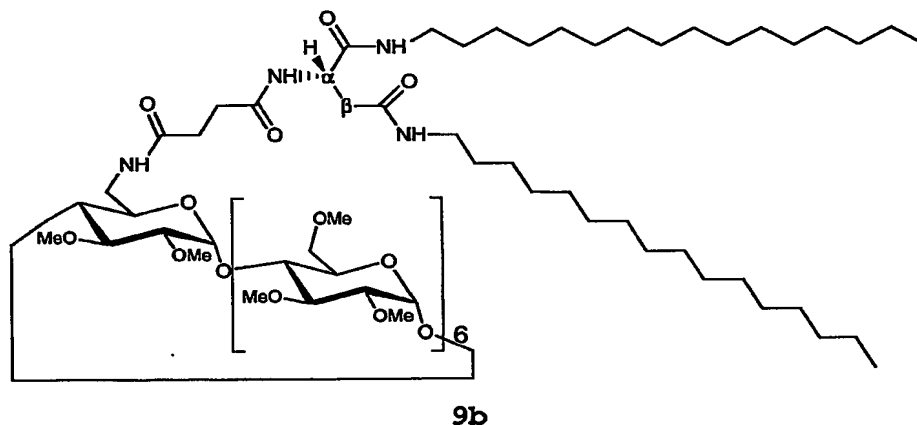
en couplant le 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclo-
 10 maltoheptaose, ou composé **13** synthétisé dans l'exemple
 5 ci-avant, avec le *N',N''*-didodécyl-*L*-glutamide, ou
 composé **22** synthétisé dans l'exemple 2 ci-avant, mais
 en utilisant :

- 1,01 g (0,67 mmol ; 1 éq.) du composé **13**
- 15 - 415 μ l (2,68 mmol, 4 éq.) de DIC
- 361,4 mg (2,68 mmol ; 4 éq.) de HOBT
- 376,1 mg (0.80 mmol ; 1.2 éq.) du composé **22**.

On obtient ainsi 605 mg (0,31 mmol, 46% de rendement) du composé **9a**.

Exemple 8 : Préparation du N',N'' -dihexadécyl- N_α -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis (2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl) cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide :

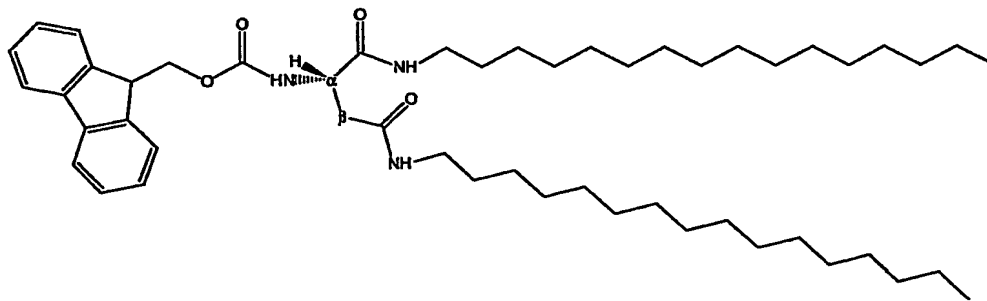
5 On obtient le composé titre, ou composé **9b**, de formule :



10 en couplant le composé **13** synthétisé dans l'exemple 5 ci-avant avec le N',N'' -dihexadécyl-L-aspartamide, ou composé **8b**.

8.1. Préparation du composé **8b** :

15 a) Préparation du N',N'' -dihexadécyl- N_α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L-aspartamide, ou composé **7b**, de formule :



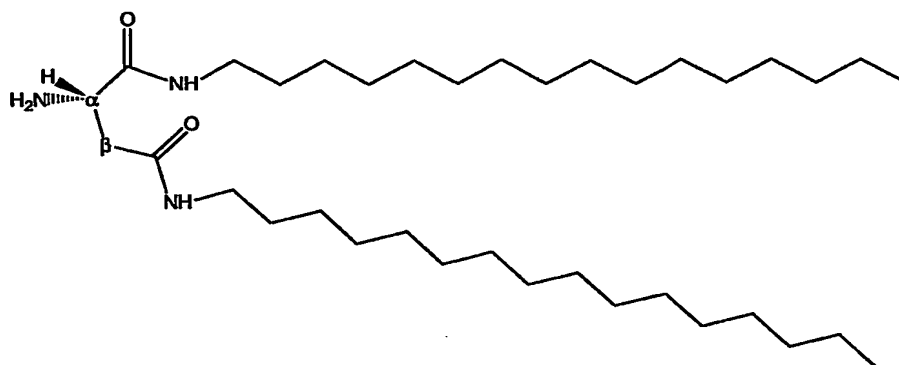
7b

Dans un ballon de 250 mL, le composé **17** synthétisé dans l'exemple 1 ci-avant (1,5 g, 4,22 mmol, 1 éq.) est dissous dans 10 mL de DMF, 2 mL (3 éq.) de
5 DIC puis 1,71 g de HOBT hydraté (3 éq.) dissous dans 8 mL de DMF sont successivement additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures 30. Une solution de hexadécylamine (3,06 g, 12,6 mmol, 3 éq.) dans 70 mL de CHCl_3 est alors ajoutée
10 puis le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 48 heures. Le mélange est concentré sous vide, pris repris dans du DMF. Le précipité est filtré, lavé au DMF puis à l'éther. Enfin, le solide est séché sous vide. Le composé **7b** est obtenu avec un
15 rendement de 81%.

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 (v/v)

P.f. : 189°C

RMN ^1H CDCl_3 δ (ppm) : 7,78 (d, 2H, $\text{H}_4/\text{H}_{4'}$, $^3\text{J}_{4-3} = ^3\text{J}_{4'-3'}$,
20 = 7,5 Hz) ; 7,60 (d, 2H, $\text{H}_1/\text{H}_{1'}$, $^3\text{J}_{1-2} = ^3\text{J}_{1'-2'}$, = 7,5 Hz) ; 7,35 (m, 4H, $\text{H}_2/\text{H}_{2'}/\text{H}_3/\text{H}_{3'}$) ; 6,98 (t1, 1H, $\text{N}'\text{H}$) ;
6,5 (d, 1H, N_αH) ; 5,75 (t1, 1H, $\text{N}''\text{H}$) ; 4,4-4,3 (m, $\text{H}_\alpha/\text{H}_\beta$) ; 4,21 (t, 1H, H_7 , $^3\text{J}_{7-8} = 7,2$ Hz) ; 3,23 (m, 4H, $\text{H}_{1\alpha}/\text{H}_{1\beta}$) ; 2,75 (d, 1H, H_β , $^3\text{J}_{\beta-\beta'} = 15$ Hz) ; 2,5 (dd, 1H,
25 $\text{H}_{\beta'}$, $^3\text{J}_{\beta-\beta'} = 15$ Hz, $^3\text{J}_{\alpha-\beta'} = 7$ Hz) ; 1,5 (m, 4H, $\text{H}_{2\alpha}/\text{H}_{2\beta}$) ;
1,4-1,1 (m, $\text{H}_{3\alpha}$ à $\text{H}_{15\alpha}/\text{H}_{3\beta}$ à $\text{H}_{15\beta}$) ; 0,9 (t, 6H, $\text{H}_{16\alpha}/\text{H}_{16\beta}$)

b) Préparation du composé 8b :**8b**

5 Dans un ballon de 250 mL, le composé **7b**
 (1,42 g, 3,02 mmol, 1 éq.) est mis en solution dans
 93 mL de pipéridine à 20% dans le chloroforme. Le
 milieu réactionnel est maintenu à 40°C pendant 3 heures
 puis évaporé à sec et enfin repris dans 120 mL de
 10 chloroforme. 300 mL d'hexane sont ajoutés et le
 précipité formé mis au réfrigérateur toute la nuit puis
 filtré. Un lavage à l'éthanol est effectué afin
 d'éliminer les traces de pipéridine. Après séchage au
 dessiccateur, le composé **8b** est obtenu avec 86% de
 15 rendement.

CCM : $R_f = 0,45$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 (v/v)

P.f. : 120°C

RMN ^1H CDCl_3 δ (ppm) : 7,5 (t1, 1H, N'H) ; 6,15 (t1, 1H,
 20 N"H) ; 3,65 (t, H_α , $^3J_{\alpha-\beta} = ^3J_{\alpha-\beta'} = 7 \text{ Hz}$) ; 3,2 (m, 4H,
 $\text{H}_{1\alpha}/\text{H}_{1\beta}$) ; 2,6 (m, 2H, H_β , $\text{H}_{\beta'}$) ; 1,6-1,1 (m, $\text{H}_{2\alpha}$ à $\text{H}_{16\alpha}/\text{H}_{2\beta}$
 à $\text{H}_{16\beta}$) ; 0,87 (t, 6H, $\text{H}_{16\alpha}/\text{H}_{16\beta}$)

RMN ^{13}C CDCl_3 δ (ppm) : 174,6 (-CO-N'H) ; 171,7 (-CO-
 N"H) ; 53,8 (C- α) ; 42,03 (C- β) ; 40,4-40,2

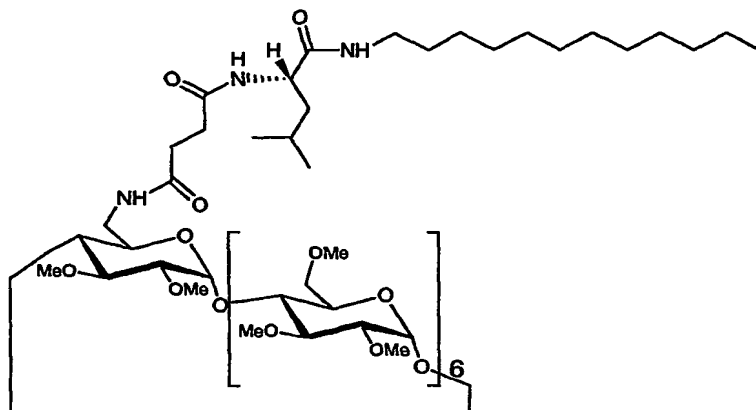
(C-1 α , C-1 β) ; 32,7 (C-14 α /C-14 β) ; 30,5-30,2 (C-2 α , C-4 α à C-13 α /C-2 β , C-4 β à C-13 β) ; 27,8 (C-3 α /C-3 β) ; 23,5 (C-15 α /C-15 β) ; 14,95 (C-16 α /C-16 β)

5 **8.2. Préparation du composé 9b :**

Dans un ballon de 100 mL, le composé **13** (500 mg, 0,33 mmol, 1 éq.) est dissous dans 15 ml de DMF, 90 μ L (2 éq.) de DIC puis 50 mg (2 éq.) de HOBT dissous dans 4 mL de chloroforme sont successivement
10 ajoutés. Après 2 heures 30 à température ambiante, on rajoute ½ d'équivalent de chacun des réactifs afin que tout le composé **13** soit consommé. Après 1 heure, le composé **8b** (287 mg, 0,5 mmol, 1,2 éq.), dissous dans 40 ml de chloroforme, est ajouté. Après 24 heures à
15 température ambiante, la réaction est stoppée avec 100 μ L d'eau et le milieu réactionnel est concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le produit brut obtenu est passé sur une colonne de chromatographie sur gel de silice 60 Fluka (gradient d'éluant : CHCl₃/MeOH : 99/1,
20 97/3 et 95/5). Après évaporation de toutes les fractions pures, on obtient le composé **9b** avec 30% de rendement.

Exemple 9 : Préparation du N' -dodécyl- N_α -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis (2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl) cyclomaltoheptaose)-L-leucinamide :

5 On obtient le composé titre, ou composé **9c**, de formule :

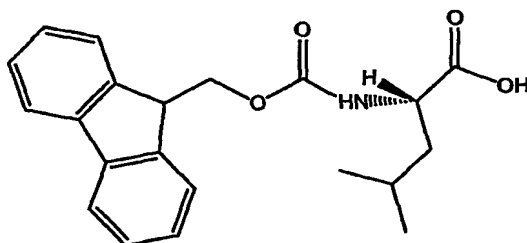


9c

10 en couplant le composé **13** synthétisé dans l'exemple 5 ci-avant avec le N' -dodécyl-L-Leucinamide, ou composé **21a**.

9.1. Préparation du composé 21a :

15 a) Préparation de la N_α -(9-fluorénylméthoxy-carbonyl)-L-Leucine, ou composé **17a**, de formule :



17a

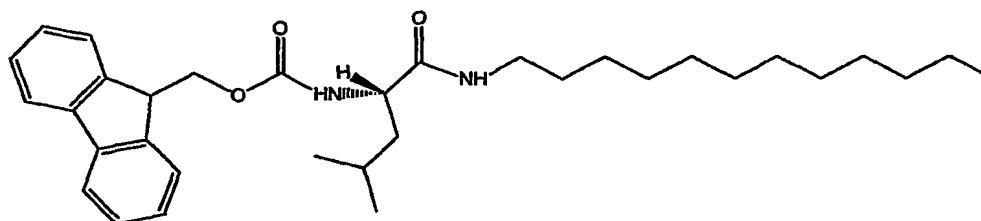
On prépare le composé **17a** en suivant le même protocole expérimental que celui décrit pour la préparation de **17** dans l'exemple 1 mais en utilisant :

- 3,64 g (35 mmol, 1 éq.) de L-leucine
- 5 - 83 mL (105 mmol, 3,6 éq.) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 13% (m/v), et
- 9,84 g (29,16 mmol, 1 éq.) de *N*-Fmoc.

On obtient ainsi 8,9 g (27,30 mmol, rendement de 93%) du composé **17a**.

10

b) Préparation du *N'*-dodécyl-*N*-(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)-L-leucinamide, ou composé **19a**, de formule :



15

19a

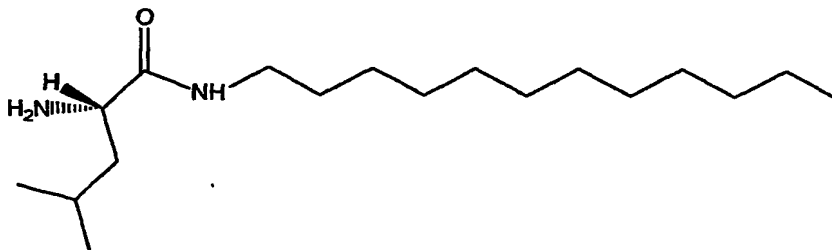
On prépare le composé **19a** en suivant le même protocole expérimental que celui décrit pour la préparation du composé **19** dans l'exemple 1 mais en utilisant :

- 20 - 6,84 g (21 mmol, 1 éq.) du composé **17a**
- 9,8 mL (63 mmol, 3 éq.) de DIC
- 8,5 g (63 mmol, 3 éq.) de HOBT
- 11,67 (63 mmol, 3 éq.) de dodécylamine.

On obtient ainsi 7,25 g (14,70 mmol, rendement de 70%) du composé **19a**.

25

c) Préparation du N'-dodécyl-L-leucinamide, ou composé 21a, de formule :



5

21a

On prépare le composé **21a** en suivant le même protocole expérimental que celui décrit pour la préparation de **21** dans l'exemple 1 ci-avant mais en utilisant 8.2 g (16,6 mmol, 1 éq.) du composé **19a**.

10

On obtient ainsi 3,6 g (13,3 mmol, rendement de 80%) du composé **21a**.

9.2. Préparation du composé 9c :

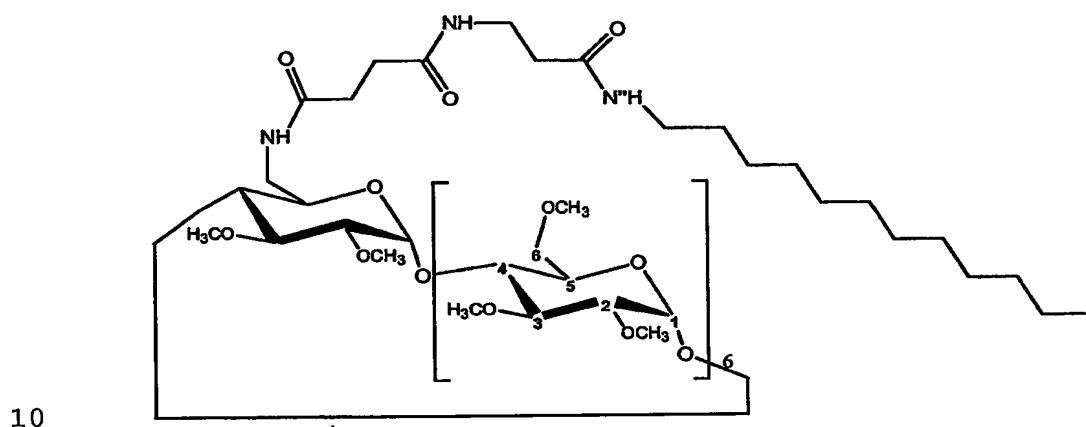
Dans un ballon de 50 mL, le composé **13** (427 mg, 0,28 mmol, 1 éq.) est dissous dans 15 ml de DMF, 108 µL (2,5 éq.) de DIC puis 70 mg (2,5 éq.) de HOBT dissous dans 1 mL de DMF sont successivement ajoutés. Après 2 heures à température ambiante, on rajoute 0,25 équivalent de chacun des réactifs afin que tout le composé **13** soit consommé. Après 1 heure, le composé **21a** (100 mg, 0,33 mmol, 1,2 éq.), dissous dans 7 ml de chloroforme, est ajouté. Après 18 heures à température ambiante, la réaction est stoppée avec 100 µL d'eau et le milieu réactionnel est concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le produit brut obtenu est passé sur une colonne de chromatographie sur gel de

25

silice 60 Fluka (gradient d'élution : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 99/1 (v/v) puis 97/3 (v/v)).

Exemple 10 : Préparation de la N',N'' -dodécyl- N_α -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-per(2,3,6-di-O-méthyl)cyclo-maltoheptaose)- β -alanine :

On obtient le composé titre, ou composé **9d**, de formule :



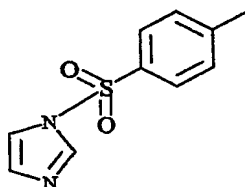
9d

en couplant le 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-per(2,3,6-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **5a**, avec la N -dodécyl- N_α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)- β -alanine, ou composé **7c**.

15

10.1. Préparation du composé 5a :

a) Préparation du 6^I-azido-6^I-désoxy-per(2,3,6-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé 3a, de formule :



3a

5 Dans un bicol propre et sec, de l'hydrure de sodium (enrobé à 60% m/m) (11,01 g, 0,46 mol, 88 éq.) est mis en suspension dans 150 mL de DMF anhydre et sous atmosphère inerte. Une solution obtenue par
10 dissolution du composé 3 (3,64 g, 0,0031 mol, 1 éq.) synthétisé dans l'exemple 1 dans 240 mL de DMF anhydre, est ajoutée sous atmosphère inerte et à température ambiante. Après 1 heure 30, le milieu réactionnel est
15 refroidi à 0°C et l'iodure de méthyle (38 mL, 0,6 mol, 190 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 72 heures puis la réaction est stoppée avec 6 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et lavé avec du DMF. Le
20 filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu pâteux est repris dans l'eau et extrait au chloroforme (5 x 50 mL). La phase organique est lavée à l'eau (3 x 100 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis
25 évaporées. Le résidu est repris une dernière fois dans l'eau et laissé décanter pendant toute la nuit afin d'éliminer les graisses contenant l'hydrure de sodium.

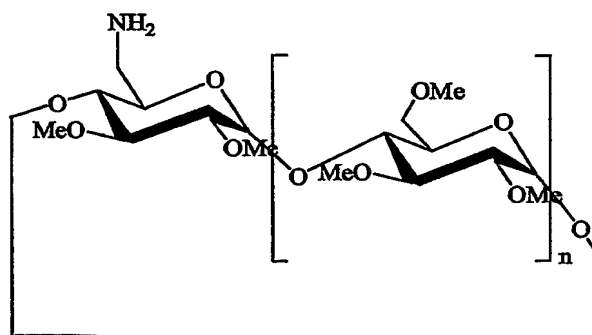
Après évaporation et lyophilisation, le composé **3a** est obtenu avec un rendement quantitatif.

CCM : $R_f = 0,9$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (v/v)

5 **P.f.** : 80°C (décomposition)

RMN ^1H CDCl_3 δ (ppm) : 5,2-5 (m, 7H, $\text{H}_1\text{-CD}$) ; 4-3,25 (m, $\text{H}_3\text{-CD}/\text{H}_4\text{-CD}/\text{H}_5\text{-CD}/\text{H}_6\text{-CD}/\text{H}_6'\text{-CD}/\text{OCH}_3\text{-CD}$) ; 3,25-3,1 (dd, 7H, $\text{H}_2\text{-CD}$, $^3J_{1-2} = 10 \text{ Hz}$ / $^3J_{2-3} = 4 \text{ Hz}$)

10 b) Préparation du 6^I-amino-6^I-désoxy-per(2,3,6-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé **4a**, de formule :



4a

15 Dans un ballon de 1 litre, le composé **3a** (4,33 g, 3mmol, 1 éq.) est dissous dans 220 mL de DMF. Une solution de triphénylphosphine (3,15 g, 0,012 mol, 4 éq.) dissoute dans 13 mL de DMF est additionnée lentement. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 20 115 mL d'ammoniaque à 20% sont ajoutés. Celui-ci est agité toute la nuit à température ambiante puis concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux est repris dans 250 mL d'eau, le précipité blanc formé 25 est filtré, lavé avec 2 x 40 mL d'eau. Le filtrat est

ensuite concentré sous vide, le résidu solide est repris dans un minimum d'eau puis amené à un pH de 4,5 (pH initial = 8,2), les insolubles sont filtrés et le filtrat est passé sur colonne de résine Lewatit®
5 SP 1080. Le composé **4a** est décroché avec de l'ammoniaque 6% puis le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif, repris dans un minimum d'eau puis lyophilisé. Le composé **4a** est obtenu avec un rendement global de 60%.

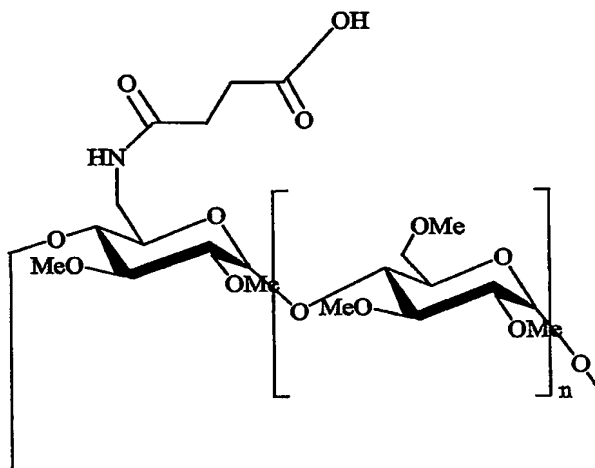
10

CCM : $R_f = 0,25$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 (v/v)

P.f. : 80°C (décomposition)

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm): 5,36 (d, 1H, $\text{H-1}^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{1-2}^{\text{I-I}} = 3,6$ Hz) ; 5,30-5,35 (m, 6H, $\text{H-1}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,86-
15 3,96 (m, $\text{H-5}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,87-3,92 (m, $\text{H-6}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,83 ($\text{H-5}^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,75-3,83 (m, $\text{H-4}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,76 ($\text{H-3}^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,69-3,79 (m, $\text{H-3}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,71 ($\text{H-4}^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,65-3,73 (m, $\text{H-6}'^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,64-3,66 (m, $\text{OCH}_3\text{-6}_{\text{CD}}$) ; 3,55-3,57 (m, $\text{OCH}_3\text{-3}_{\text{CD}}$) ; 3,43 ($\text{H-2}^{\text{I}}_{\text{CD}}$) ; 3,42-3,43 (m, $\text{OCH}_3\text{-2}_{\text{CD}}$) ;
20 3,36-3,44 (m, $\text{H-2}^{\text{II-VII}}_{\text{CD}}$) ; 3,05 (dd, 1H, $\text{H-6}^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{6-5}^{\text{I-I}} = 5,5$ Hz, $^3\text{J}_{6-6'}^{\text{I-I}} = 14,2$ Hz) ; 2,96 (dd, 1H, $\text{H-6}'^{\text{I}}_{\text{CD}}$, $^3\text{J}_{6'-5}^{\text{I-I}} = 3,0$ Hz, $^3\text{J}_{6'-6}^{\text{I-I}} = 14,2$ Hz)

c) Préparation du 6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-
per(2,3,6-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose, ou composé
5a, de formule :



5a

Dans un ballon de 100 mL propre et sec, le composé **4a** (1,5 g, 1,08 mmol, 1 éq.) est dissous dans 30 ml de DMF anhydre sous atmosphère inerte. L'anhydride succinique (0,170 g, 1,7 mmol, 1,6 éq.) dissous dans 8 mL de DMF anhydre est additionné. Le milieu réactionnel est laissé sous atmosphère inerte pendant 20 heures à température ambiante. La réaction est stoppée avec 170 μ L d'eau puis les insolubles sont filtrés sur papier. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif puis le résidu est repris dans un minimum d'eau et lyophilisé. Le composé **5a** est obtenu avec un rendement de 76%.

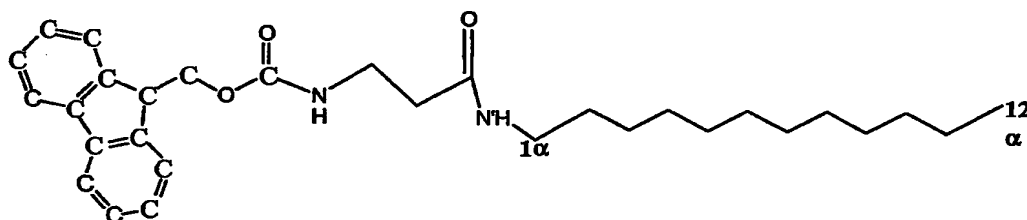
CCM : $R_f = 0,5$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (v/v)

P.f. : 80°C (décomposition)

RMN ^1H CDCl_3 δ (ppm) : 6,4 (t, 1H, NH-CD, $^3J_{\text{NH-H6}} = 6$ Hz) ; 5,25-5 (m, 7H, $\text{H}_1\text{-CD}$) ; 3,95-3,25 (m, $\text{H}_3\text{-CD}/\text{H}_4\text{-CD}/\text{H}_5\text{-}$

CD/H₆-CD/H₆'-CD/OCH₃-CD) ; 3,25-3,15 (m, H₂-CD) ; 2,75-2,4 (m, 4H, H_b/H_c)

10.2. Préparation de la N-dodécyl-N α -(9-fluorényl-méthoxycarbonyl)- β -alanine, ou composé 7c, de formule :



7c

Dans un ballon de 100 mL, la N α -(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-L- β -alanine (produit commercial) (2 g, 6,42 mmol, 1 éq.) est dissoute dans 12 mL de DMF, 3 mL (3 éq.) de DIC puis 1,93 g de HOBT hydraté (3 éq.) dissous dans 7 mL de DMF sont successivement additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures. Une solution de dodécylamine (1,75 g, 9,46 mmol, 1,5 éq.) dans 40 mL de chloroforme est alors ajoutée puis le milieu réactionnel est laissé à température ambiante 18 heures. Le mélange est concentré sous vide pris repris dans du DMF. Après 3 heures au réfrigérateur, le précipité est filtré, lavé au DMF puis séché à l'éther. Le filtrat est récupéré et reprecipité au réfrigérateur. Le précipité obtenu est filtré et séché à l'éther. Enfin, le solide est séché sous vide. Le composé 7c est obtenu avec un rendement de 47%.

CCM : $R_f = 0,8$ éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 (v/v)

P.f. : 143°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz) δ (ppm) : 7,78 (d, 2H, $\text{H}_4/\text{H}_{4'}$, $^3\text{J}_{4-3} = ^3\text{J}_{4'-3'} = 7,5$ Hz) ; 7,60 (d, 2H, $\text{H}_1/\text{H}_{1'}$, $^3\text{J}_{1-2} = ^3\text{J}_{1'-2'} = 7,5$ Hz) ; 7,35 (m, 4H, $\text{H}_2/\text{H}_{2'}/\text{H}_3/\text{H}_{3'}$) ; 5,55 (t1, 1H, NH) ; 5,52 (t1, 1H, NH) ; 4,36 (d, 2H, H_8 , $^3\text{J}_{7-8} = 2,8$ Hz) ; 4,21 (t, 1H, H_7 , $^3\text{J}_{7-8} = 2,8$ Hz) ; 3,5 (m, 2H, H_α) ; 3,23 (q, 2H, $\text{H}_{1\alpha}$) ; 2,4 (t, 2H, H_β , $^3\text{J}_{\alpha-\beta} = 2,2$ Hz) 1,6 (m, 2H, $\text{H}_{2\alpha}$) ; 1,4-1,1 (m, $\text{H}_{3\alpha}$ à $\text{H}_{11\alpha}$) ; 0,89 (t, 3H, $\text{H}_{12\alpha}$)

10.3. Préparation du composé 9d :

Dans un ballon de 100 mL, le composé 5a (780 mg, 0,51 mmol, 1 éq) est dissous dans 30 ml de DMF, 220 μL (2,75 éq) de DIC puis 142 mg (2,75 éq) de HOBT dissous dans 2 mL de DMF sont successivement ajoutés. Après 3 heures 30, le composé 7c (160 mg, 0,62 mmol, 1,2 éq.) dissous dans 6 ml de chloroforme est additionné. Après 24 heures à température ambiante, la réaction est stoppée avec 100 μL d'eau et le milieu réactionnel est concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le produit brut obtenu est passé sur une colonne de chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

25

Dans les exemples qui précèdent, les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques d'aluminium ($5 \times 7,5$ cm) recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck). Les composés ont été révélés sous lumière UV ($\lambda = 254$ nm),

30

par pulvérisation d'une solution aqueuse de H_2SO_4 à 10% suivie d'une étape de chauffage pour tous les dérivés de cyclodextrines, ou par aspersion d'une solution de ninhydrine à 0,2% dans l'éthanol suivie d'une étape de
5 chauffage pour les composés possédant une fonction amine primaire.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler nécessitant une calibration avec des produits de référence provenant de Merck
10 Eurolab.

Les expériences RMN du proton et du carbone ont été enregistrées en routine respectivement à la fréquence de 200,13 MHz et 50,32 MHz sur un appareil Bruker AC 200 équipé d'une sonde multinoyaux (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P). Les déplacements chimiques sont donnés par rapport à une référence externe, le tétraméthylsilane ($\delta = 0$ ppm), et les calibrations internes ont été effectuées à l'aide du signal résiduel de solvant, avec une éventuelle correction pour le signal de l'eau en fonction de la température. Les solvants deutérés employés (D_2O , $\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 , $\text{Pyr}-d_5$) provenaient de Eurisotop. Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un contrôle rigoureux de la température (± 0.1 K) à 298 K sauf précision. Les valeurs de pulses 90° étaient de ca. 10 μs pour ^1H (atténuation 0 dB), et de ca. 20 μs pour le ^{13}C (atténuation 2 dB).

Les spectres monodimensionnels ont été acquis sur 16 K points, et transformés sur 32 K points (zero-filling). Une éventuelle correction de la ligne de base a été effectuée sur les spectres.

Afin de faciliter l'attribution des signaux, des spectres mono et bidimensionnels ont été effectués. Ils ont été enregistrés respectivement à la fréquence de 500,13 MHz et 125,77 MHz sur un appareil Bruker DRX 500 équipé d'une sonde Broad Band Inverse (bbi) 3 axes à 5 mm et acquis sur 2048 points en F2 avec 256 incréments de temps en F1, le temps de recyclage pour chaque scan étant d'environ 1,5 secondes. Les expériences phasées ont été acquises en mode TPPI, et transformées en matrice de 1K x 1K points (matrice réels-réels). Les spectres ont été traités par une fonction d'apodisation en sinus décalé de $\pi/2$ dans les deux dimensions, avec une correction de la ligne de base.

Tous les spectres ont été traités à l'aide des logiciels Mestrec ou UXNMR (Bruker Analytische Messtechnik) sur la station de travail INDY (Silicon Graphics) ou sur PC.

Pour faciliter l'analyse des spectres, les abréviations suivantes ont été adoptées : s, singulet, d, doublet, dd, doublet dédoublé, t, triplet, tl, triplet large, q, quadruplet, et m, multiplet.

BIBLIOGRAPHIE

[1] FR-A-2 792 942.

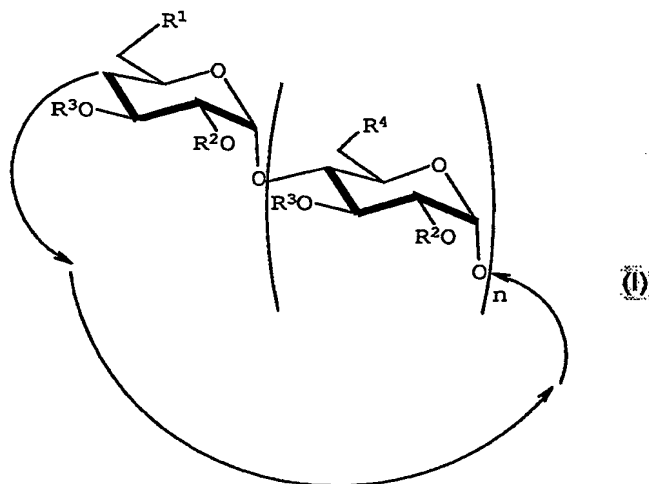
5

[2] Auzély-Velty et al., *Carbohydrate Research*, 1999, **318**, 82-90.

REVENDICATIONS

1. Dérivé de cyclodextrine répondant à la formule (I) :

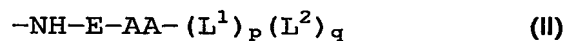
5



dans laquelle :

R^1 répond à la formule (II) :

10



dans laquelle :

- E représente un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,
- AA représente le reste d'un acide aminé,
- L^1 et L^2 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, linéaire, ramifié et/ou cyclique, saturé ou insaturé, comprenant de 6 à

24 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes ;

- p et q, identiques ou différents, sont des entiers égaux à 0 ou à 1, à condition toutefois
5 que l'un au moins de ces entiers soit différent de 0 ;

- R² représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe isopropyle, un groupe hydroxypropyle ou un groupe sulfobutyléther ;
- 10 - R³ représente un atome d'hydrogène ou est identique à R² sauf quand R² est un groupe hydroxypropyle ;
- tous les R⁴ représentent soit un groupe hydroxyle, soit R² sauf quand R² est un groupe hydroxypropyle, ou bien l'un ou plusieurs R⁴ sont identiques à R¹ et
15 le ou les autres R⁴ représentent soit un groupe hydroxyle, soit R² sauf quand R² est un groupe hydroxypropyle ;
- n est un entier égal à 5, 6 ou 7.

- 20 2. Dérivé selon la revendication 1, dans lequel, dans la formule (II), E répond à la formule (III) : -CO-X-G¹-, dans laquelle X représente un groupe alkylène formant pont et comprenant de 1 à 8 atomes de carbone, tandis que G¹ représente un groupe -CO-, -NH-
25 ou -NR- dans lequel R est un groupe alkyle en C₁ à C₆.

- 30 3. Dérivé selon la revendication 2, dans lequel, dans la formule (III), X représente un groupe alkylène formant pont et comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et, de préférence, 2 atomes de carbone.

4. Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel, dans la formule (II), AA représente le reste d'un acide aminé choisi parmi l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'alanine, l'arginine, l'asparagine, la cystéine, la glutamine, la glycine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la proline, la sérine, la thréonine, la tyrosine, le tryptophane et la valine.

10

5. Dérivé selon la revendication 4, dans lequel, dans la formule (II), AA représente le reste d'un acide aminé choisi parmi l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'isoleucine, la leucine et la phénylalanine, et, de préférence, parmi l'acide aspartique et l'acide glutamique.

15

6. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans la formule (II), AA représente le reste d'un acide aminé appartenant à la série L.

20

7. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans la formule (II), L^1 et L^2 répondent à la formule (IV) : $-G^2-Y$, dans laquelle G^2 représente un groupe $-CO-$, $-NH-$ ou $-NR-$ où R est un groupe alkyle en C_1 à C_6 , tandis que Y représente une chaîne alkyle linéaire en C_8 à C_{18} ou un groupe cyclique ou polycyclique lipophile.

30

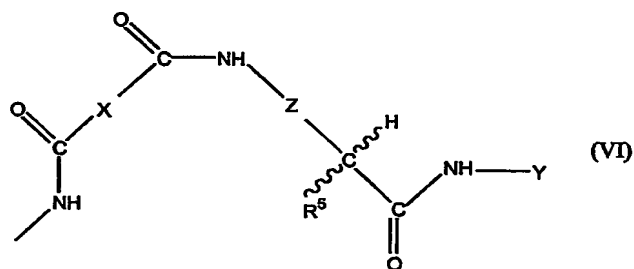
8. Dérivé selon la revendication 7, dans lequel, dans la formule (IV), Y représente une chaîne alkyle en C₁₂ à C₁₆.

5 9. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans la formule (II), E est lié par une liaison amide au reste AA, ce reste étant lui-même lié par une liaison amide au(x) groupe(s) L¹ et/ou L².

10

10. Dérivé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel, dans la formule (II), E répond à la formule : -CO-X-CO- dans laquelle X a la même signification que précédemment, tandis que L¹ et L²
 15 répondent à la formule : -NH-Y dans laquelle Y a la même signification que précédemment.

11. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans la
 20 formule (I), R¹ répond à la formule particulière (VI) :



dans laquelle :

25 - X et Y ont la même signification que précédemment ;
 tandis que

- Z représente :

- soit une liaison covalente, auquel cas R^5 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, la chaîne latérale d'un acide aminé ou un groupe de formule : $-(CH_2)_t-CO-NH-Y$ dans laquelle t vaut 1 ou 2 et Y a la même signification que précédemment,
- soit un groupe hydrocarboné formant pont, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O et N, auquel cas R^5 représente un groupe amine primaire ou un groupe de formule : $-NH-CO-Y$ dans laquelle Y a la même signification que précédemment.

12. Dérivé selon la revendication 11, dans lequel, dans la formule (VI) :

- Z représente une liaison covalente ;
- Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C_8 à C_{18} et, mieux encore, en C_{12} à C_{16} ; tandis que
- R^5 représente un groupe alkyle ramifié à 4 atomes de carbone, un groupe benzyle ou un groupe de formule : $-(CH_2)_t-CO-NH-Y$, dans laquelle t est égal à 1 ou 2 et Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C_8 à C_{18} et, mieux encore, en C_{12} à C_{16} .

13. Dérivé selon la revendication 11 ou la revendication 12, dans lequel, dans la formule (VI) :

- Z représente une liaison covalente ;

- Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C₈ à C₁₈ et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆ ; tandis que
- R⁵ représente un groupe de formule : $-(CH_2)_t-CO-NH-Y$,
 5 dans laquelle t est égal à 1 ou 2 et Y représente, de préférence, une chaîne alkyle linéaire en C₈ à C₁₈ et, mieux encore, en C₁₂ à C₁₆.

14. Dérivé selon l'une quelconque des
 10 revendications précédentes, qui ne comporte qu'un seul substituant R¹ par molécule de dérivé.

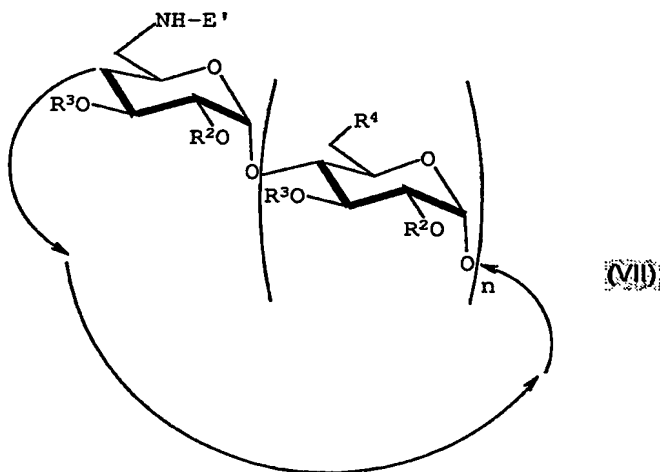
15. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans la
 15 formule (I), n est égal à 6.

16. Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est choisi parmi :

- le N',N''-didodécyl-N_α-(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide ;
 20
- le N',N''-didodécyl-N_α-(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-glutamide ;
- le N',N''-didodécyl-N_α-(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl) cyclo-
 25 maltoheptaose)-L-aspartamide ;
- le N',N''-didodécyl-N_α-(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 6^{II-VII}-di-O-méthyl) cyclo-maltoheptaose)-L-glutamide ;
- le N',N''-didodécyl-N_α-(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I, 3^I-di-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII}, 3^{II-VII}, 6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide ;
 30

- le N' -dodécyl- N'' -hexadécyl- N_{α} -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide ;
- le N', N'' -didodécyl- N_{α} -(6^I-amido-succinyl-6^I-désoxy-2^I, 3^I-di-O-méthyl-hexakis (2^{II-VII}, 3^{II-VII}, 6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-glutamide ;
- le N', N'' -dihexadécyl- N_{α} -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I, 3^I-di-O-méthyl-hexakis (2^{II-VII}, 3^{II-VII}, 6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-aspartamide ; et
- le N' -dodécyl- N_{α} -(6^I-amidosuccinyl-6^I-désoxy-2^I, 3^I-di-O-méthyl-hexakis (2^{II-VII}, 3^{II-VII}, 6^{II-VII}-tri-O-méthyl)cyclomaltoheptaose)-L-leucinamide.

17. Procédé de préparation d'un dérivé de cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, qui comprend une étape dans laquelle on fait réagir un dérivé de cyclodextrine de formule (VII) :



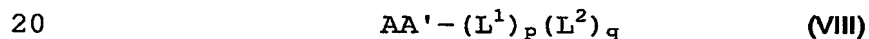
20 dans laquelle :

- E' représente un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 15

atomes de carbone, un ou plusieurs hétéroatomes et un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol d'un acide aminé pour former une liaison covalente ;

- 5 - R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe isopropyle, un groupe hydroxypropyle ou un groupe sulfobutyléther ;
- R^3 représente un atome d'hydrogène ou est identique à R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;
- 10 - tous les R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ou bien l'un ou plusieurs R^4 représentent un groupe -NH-E' et le ou les autres R^4 représentent soit un
- 15 groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle ;
- n est un entier égal à 5, 6 ou 7 ;

avec un composé de formule (VIII) :

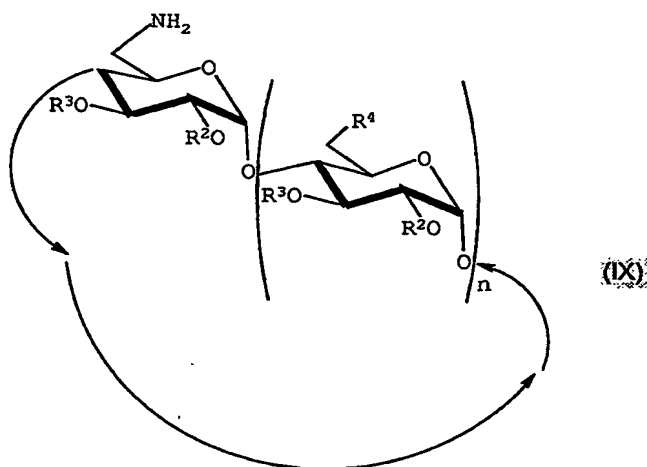


dans laquelle :

- AA' représente un acide aminé comportant un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol
- 25 libre ;
- L^1 et L^2 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, linéaire, ramifié et/ou cyclique, saturé ou insaturé, comprenant de 6 à 24
- 30 atomes de carbone et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes ;

- p et q, identiques ou différents, sont des entiers égaux à 0 ou à 1, à condition toutefois que l'un au moins de ces entiers soit différent de 0.

5 18. Procédé selon la revendication 17, qui comprend, de plus, une étape consistant à faire réagir un dérivé monoamine de cyclodextrine de formule (IX) :



10

dans laquelle :

- R^2 , R^3 et n ont la même signification que dans la formule (VII) ;
 - tous les R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle, ou bien l'un ou plusieurs R^4 représentent un groupe -NH₂ et le ou les autres R^4 représentent soit un groupe hydroxyle, soit R^2 sauf quand R^2 est un groupe hydroxypropyle, avec un composé précurseur du groupe E' comportant un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec le groupe amine du dérivé de formule
- 15
- 20

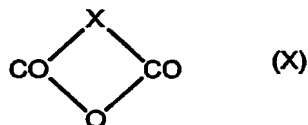
(IX), pour obtenir le dérivé de cyclodextrine de formule (VII).

19. Procédé selon la revendication 17, qui
5 comprend, de plus, les étapes consistant à :

- faire réagir un acide aminé, dont le groupe fonctionnel prévu pour réagir avec le groupe fonctionnel libre du groupe E' du dérivé de cyclodextrine de formule (VII) a été préalablement
10 protégé, avec un composé précurseur du groupe L¹ et/ou un composé précurseur du groupe L², ce(s) composé(s) précurseur(s) comportant un groupe fonctionnel libre apte à réagir avec un groupe hydroxyle, amine, acide carboxylique ou thiol d'un acide aminé pour former une
15 liaison covalente ; puis

- déprotéger le groupe fonctionnel protégé de l'acide aminé,
pour obtenir le composé de formule (VIII).

20 20. Procédé selon la revendication 18, dans lequel le composé précurseur du groupe E' est un anhydride d'acide de formule (X) :



25

dans laquelle X a la même signification que précédemment, que l'on fait réagir avec le dérivé monoamine de cyclodextrine de formule (IX) en milieu anhydre et sous atmosphère inerte.

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, dans lequel le dérivé de cyclodextrine de formule (VII) et le composé de formule (VIII) sont mis à réagir en présence de *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC) et d'hydroxy-benzotriazole (HOBt).

22. Complexe d'inclusion d'un dérivé de cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, et d'un composé hydrophobe.

23. Complexe d'inclusion selon la revendication 22, dans lequel le composé hydrophobe est un principe actif médicamenteux.

24. Complexe d'inclusion selon la revendication 22, dans lequel le composé hydrophobe est un détergent des membranes cellulaires.

20

25. Système de tensioactifs organisé comprenant un dérivé de cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou un complexe d'inclusion selon l'une quelconque des revendications 22 à 24.

25

26. Système de tensioactifs organisé selon la revendication 25, dans lequel le tensioactif est un phospholipide.